482

Jean Olivier PEYRIN

Docteur en Pharmacie
Lauréat de la Faculté
Chef de Travaux à la Faculté Mixte de
Médecine et Pharmacie de Lyon.

ETUDE RADIOBIOCHIMIQUE DE L'INSUFFISANCE THYROIDIENNE DE L'ENFANT

EN DEHORS DES RÉGIONS D'ENDÉMIE GOITREUSE

Travail du Laboratoire de Physique Biologique
de la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de
LYON

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553627_0001

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & PHARMACIE
DE LYON

Année 19 - N°

TITRE DE LA THESE

ETUDE RADIOBIOCHIMIQUE DE L'INSUFFISANCE THYROIDIENNE DE L'ENFANT EN DEHORS DES REGIONS D'ENDEMIE GOITREUSE

THESE
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le *10 Avril 1961*

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (d'Etat)

par

NOM - Prénom *PEYRIN Jean Olivier*

né le *25 Octobre 1930*

à *ROANNE (Loire)*

R. UNIV.
BIBLIOTHECA
LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut.

M.M. LEVRAT : Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique Biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique Médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de Chirurgie orthopédique et de Chirurgie Infantile
REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale
POLLOSSON	Clinique Gynécologique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHIER	Hygiène et Action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique Stomatologique
BERNHEIM	Clinique Médicale infantile et Hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et Cryptogamie
BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
DREVON	Pharmacie et Pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
BRUN	Clinique de Pneumo-Phtisiologie
CREYSSEL Jean	Clinique Traumatologique des Membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie Pathologique
GIRARD Paul	Pathologie Générale et Expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie Chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie Médicale
GALY	Physio-Pathologie des voies respiratoires
KEHL	Histologie
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et Ecologie sociale
MONNET	Bactériologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
DORCHE	Technologie Pharmaceutique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BANSSILLON	Obstétrique	CIER Jean-François	Physiologie
ROMAN	Parasitologie	CHANTONNET	Physiologie
BERTOYE	Bactériologie		

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM. CIER André	Pharmacie et Pharmacologie
PERROT Louis	Chimie organique et Toxicologie
FEROLDI Jacques	Anatomie Pathologique
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et Médicale
DUROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis	Histologie
THIVOLET Jean	Hygiène
GARIN Jean-Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
ODDOUX Lucien	Botanique et Cryptogamie

AGREGES EN EXERCICE

LECUIRE Jean	chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie
MATHIEU Jacques		Obstétrique
MARION Joseph		Orthopédie
PONT Maurice	chargé d'enseignement	Propédeutique Médicale
VIGNON Georges	d°	Pathologie Médicale
REVOL Louis	d°	Pathologie médicale
JAUBERT DE BEAUJEU	d°	Pathologie chirurgicale
GUILLEMIN Georges	d°	Propédeutique chirurgicale
BURTHIAULT René	d°	Obstétrique
FRANCOIS René	d°	Pédiatrie, puériculture
GUINET Paul		Médecine Générale
SAUTOT Jean		Pathologie chirurgicale
MARION Pierre		Chirurgie Générale
MICHAUD Pierre		Chirurgie Générale
GIGNOUX Marcel		Oto-Rhino-Laryngologie
FREIDEL Charles		Stomatologie
PLAUCHU Marcel		Médecine Générale
TRAEGER Jules		Médecine Générale
DEVIC Michel	chargé d'enseignement	Pathologie Médicale
COLIN Marcel	d°	Médecine Légale
GUYOTAT Jean	d°	Neurologie
DUMONT Martial	d°	Obstétrique
DURAND Louis	d°	Urologie
de MOURGUES Georges	d°	Chirurgie Générale
DESPIERRES Charles	d°	Médecine Générale
FRANCILLON Jacques		Chirurgie Générale
TOLOT François		Médecine du Travail
SAUBIER Eugène		Chirurgie Générale
COLOMB Daniel		Dermatologie
SCHOTT Bernard		Neurologie, Psychiatrie
BONAMOUR Georges		Ophtamologie

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. BERGER Président
REVOL
BADINAND
DREVON

AVANT - PROPOS

Monsieur le Professeur BERGER m'a confié un sujet difficile autant qu'intéressant et qui lui tient particulièrement à coeur. Il m'a communiqué dans les moments critiques les impulsions nécessaires à la poursuite de ce travail, par ses conseils précieux, l'autorité de ses connaissances et son amitié pleine de délicatesse. D'autre part en me confiant le poste de Chef de Travaux, il a bien voulu me choisir parmi ses plus proches collaborateurs.
Qu'il me soit permis de lui dédier ce travail en témoignage de ma profonde gratitude et de mon affectueux attachement.

Je trouve l'occasion d'exprimer ici à Monsieur le Professeur MORET ma vive amitié et ma reconnaissance pour les longs moments qu'il m'a consacrés pendant ces dernières années. Comme chacun au Laboratoire, je n'ai jamais fait appel en vain à l'étendue et à la précision de ses connaissances.

Je tiens à associer dans mes remerciements tous mes collaborateurs et amis qui ont contribué à la réalisation de nombreuses analyses.

Monsieur le Professeur REVOL m'a fait l'honneur de patronner ma première thèse de Doctorat d'université, et j'ai pu, à cette occasion, profiter de son rayonnement et admirer la distinction de sa personnalité.
Je le remercie bien vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur BADINAND me donne constamment les preuves les plus attachantes de son amitié agissante.
Je le prie d'accepter mes remerciements pour l'honneur qu'il me fait en siègeant parmi mes juges.

Monsieur le Professeur DREVON m'a toujours réservé un accueil particulièrement amical. L'intérêt qu'il m'a témoigné et ses conseils éclairés m'ont profondément touché.
Je le remercie de bien vouloir faire partie de mon jury de thèse.

J'associe dans un même remerciement tous mes maîtres de la Faculté de Médecine et de Pharmacie ainsi que de la Faculté des Sciences qui ont contribué activement à l'intérêt que je porte actuellement à mon travail d'enseignement et de recherche.

Que Monsieur le Doyen HERMANN trouve ici l'expression de mes sentiments respectueux.

Je me dois d'exprimer aussi ma gratitude aux éminents spécialistes des questions abordées dans ce travail, qui m'ont très courtoisement accueilli dans leurs laboratoires :

Messieurs les Professeurs ROCHE et MICHEL du Collège de France à Paris.

Monsieur le Professeur POCHIN de l'University Collège Hospital Médical School de Londres.

Miss Rosalind PITT-RIVERS, qui m'a obligeamment fourni des composés iodés témoins.

Qu'ils trouvent ici avec leurs collaborateurs l'expression de mes respectueux hommages et de ma sincère reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis que BAUMAN (9) en 1895 a mis en évidence la présence de l'iode dans la glande thyroide, les biochimistes ont cherché à percer le mystère des relations qui existent entre cet élément et le fonctionnement thyroidien.
L'évolution de la recherche et des connaissances acquises a suivi, dans ce domaine comme ailleurs, les progrès des techniques d'exploration.

Par des méthodes purement chimiques, on a reconnu la liaison de l'iode à une protéine intraglandulaire, la thyréoglobuline (BAUMAN ET ROSS 1895) (10).
OSWALD en 1899 (100) est parvenu à extraire cette protéine de la glande par une solution isotonique de ClNa.

Il a fallu attendre 1915 avec KENDALL (70) pour que soit isolée une substance physiologiquement active, la thyroxine, à partir de l'hydrolyse alcaline de la thyréoglobuline.
Ce sont alors les remarquables travaux d'HARINGTON (57 - 58) en 1926 qui ont démontré la constitution d'acide aminé iodé de la thyroxine qu'il définit comme l'acide [1 β 3-5 diiodo 4 (3'-5' diiodo-4' hydroxy phenoxy) phenyl] α amino propionique, dénommée aujourd'hui 3-5-3'-5' tetraiodothyronine.
Cette structure se voit définitivement confirmée par la synthèse réalisée en 1927 par HARINGTON et BARGER (59).
Les propriétés physiologiques du corps ainsi synthétisé sont semblables à celles de l'extrait thyroidien et l'on considère dès lors la thyroxine comme l'hormone thyroidienne.

Dès 1911, on avait isolé de diverses protéines iodées un autre acide amine iodé, la 1 3-5 diiodotyrosine, corps qui ne possède pratiquement pas d'activité physiologique.
Cet acide aminé provient de la tyrosine. HARINGTON le considère comme le précurseur de la thyroxine.
Les préparations d'iodoprotéines artificielles physiologiquement actives, obtenues par action de l'iode sur diverses protéines, ont permis de préciser le rôle de la diiodotyrosine comme intermédiaire dans la formation de l'hormone thyroidienne et comme précurseur direct (HOFMEISTER) (61).

La recherche scientifique procède par bonds, et arrivée à ce stade, on note une stagnation.
Le nouvel essor va être permis par la découverte (Irène et Frédéric JOLIOT-CURIE (67) de la radioactivité artificielle en

1934, et l'application rendue courante des radioisotopes comme traçeurs.
Parmi les radioisotopes de l'iode 127, le radioiode 131 possède une réunion de qualités propres à en faire un traçeur de choix et de ce fait se trouve utilisé en permanence dans la recherche biologique.
La sensibilité de la détection, jointe aux techniques analytiques fines de séparation des composés chimiques, telles que la chromatographie ou l'électrophorèse, ont permis une nouvelle moisson relativement récente de découvertes.
Différents produits du métabolisme de l'hormone thyroidienne sont alors détectés dans les liquides biologiques de l'homme et des animaux. En 1948 (40) la 1 monoiodotyrosine est identifiée dans les hydrolysats thyroidiens.
A la suite d'observations notant que les extraits thyroidiens étaient plus actifs que ne le laissait prévoir leur teneur en thyroxine, on a pensé que la thyroxine n'était pas seule en cause dans l'activité fonctionnelle du corps thyroide.
C'est en 1952 que ROCHE, MICHEL et LISSITZKY (109) à Paris, PITT-RIVERS et GROSS (102) à Londres ont découvert simultanément la 3-5-3' triiodothyronine dont l'activité physiologique est très supérieure à celle de la thyroxine.

Depuis lors, les problèmes thyroidiens sont en pleine évolution et donnent lieu à une somme considérable de travaux. L'enjeu est particulièrement important par les incidences physiopathologiques qui en dérivent.
Il s'agit en effet de préciser le mécanisme des affections thyroidiennes, c'est-à-dire le défaut métabolique exact qui est à l'origine de la maladie, d'orienter les indications thérapeutiques, de suivre l'évolution pathologique et les effets du traitement.

-:-:-:-:-:-:-

BUT RECHERCHE ET PLAN PROPOSE

L'objet de ce travail est de préciser, dans une première partie, les méthodes actuellement parmi les plus valables pour effectuer l'étude quantitative et qualitative des composés issus du métabolisme de l'iode dans l'organisme humain. Cette première partie comportera en outre les résultats obtenus à partir des sujets euthyroidiens.
Dans une seconde partie, nous nous proposons d'effectuer l'étude biochimique du myxoedème de l'enfant en confrontant les cas étudiés au laboratoire avec les investigations de la

littérature.
Notre plan :

PREMIERE PARTIE

La séparation des composés iodés présents dans les liquides biologiques.

Chapitre I Techniques de marquage des molécules iodées organiques.

Chapitre II Techniques générales de séparation des composés iodés.

Chapitre III Etude analytique de la thyréoglobuline humaine,

Chapitre IV Etude analytique des composés iodés du sérum humain.

Chapitre V Etude analytique des composés iodés de l'urine humaine.

-:-:-:-:-:-:

DEUXIEME PARTIE

Application à l'étude biochimique du myxoedème de l'enfant.

Chapitre I Classification des myxoedèmes basée sur l'activité fonctionnelle du corps thyroide.
Nos résultats.

Chapitre II Le myxoedème avec anomalie de synthèse ou d'utilisation de l'hormone :
A) Revue des observations relevées dans la littérature.

Chapitre III Le myxoedème avec anomalie de synthèse ou d'utilisation de l'hormone :
B) Nos résultats.

Chapitre IV Effets des injections de thyréostimuline sur le métabolisme de l'iode au cours du myxoedème de l'enfant.
Nos résultats.

Chapitre V Tentative de vue d'ensemble et conclusions générales.

-:-:-:-:-

PREMIERE PARTIE

LA SEPARATION DES COMPOSES IODES PRESENTS DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES DE MARQUAGE DES COMPOSES IODES.

La base des techniques modernes d'exploration du fonctionnement thyroïdien repose sur l'utilisation d'un isotope radioactif de l'iode.

TABLEAU DES RADIOISOTOPES DE L'IODE UTILISABLES.

Isotope	Rayonnement	Energie en Mev.	Période radioactive
^{128}I	β^- γ	2,02-1,59. 0,428	25minutes
^{130}I	β^- γ	1,03-0,61 0,417-0,744-0,667-0,537	12,5 heures
^{131}I	β^- γ	0,6-0,32. 0,364-0,284-0,638-0,08	8,04 jours
^{132}I	β^- γ	1,5-2,2. 0,6-1,4.	2,4 heures

Tableau I

Parmi tous les radioisotopes de l'iode, on a commencé par utiliser, à partir de 1937, l'iode 128 et l'iode 130 (HERTS, ROBERTS et EVANS (60) à Boston, HAMILTON et SOLEY (55) à Berkeley, JOLIOT, COURRIER, HOREAU et SUE (68) à Paris .
Par la suite, les qualités de l'isotope 131 se sont imposées d'autant qu'il est obtenu facilement comme produit de fission dans la pile atomique.
Par sa période de 8 jours, il permet de poursuivre une expérimentation pendant un temps suffisamment long, sans pour cela que l'organisme se trouve exposé à une irradiation trop prolongée.
Ce radioélément, émetteur β^- et γ , se désintègre en donnant un gaz rare stable, le xénon.
C'est donc à l'heure actuelle, le radioisotope de l'iode le plus utilisé pour l'étude des problèmes thyroïdiens.
Outre l'isotope 131, on fait aussi usage actuellement de l'iode 132 (49-54-56) dont la période est seulement de 2,4 heures. Son emploi est indiqué pour les études préliminaires de courtes durées ou dans le but de limiter encore le temps d'irradiation d'un organisme vulnérable, chez le jeune enfant par exemple (151) ; les examens possibles sont alors beaucoup plus réduits qu'avec l'isotope 131.

L'utilisation du radioiode peut emprunter deux voies possibles, ou bien effectuer un marquage intrathyroïdien des composés iodés, utilisant pour celà la propriété de la glande thyroïde de capter électivement l'iode et de fabriquer l'hormone, ou bien marquer in vitro une molécule biologique, hormonale ou non, qui, injectée dans l'organisme, sera ensuite suivie "à la trace" dans son métabolisme périphérique.

A - Le marquage "in vivo" : étapes et cinétique du métabolisme de l'iode.

Le cycle de l'iode.

L'iode 131 va se comporter dans l'organisme comme son isotope stable l'iode 127. La différence des masses atomiques est pratiquement négligeable et n'entraîne pas de différences des propriétés physico-chimiques.
D'autre part, la haute activité spécifique avec laquelle on obtient l'iode 131 permet de l'introduire dans l'organisme sans modifier de façon appréciable la quantité totale d'iode présente.

Le marquage "in vivo" consiste à administrer par voie buccale du radioiode sous forme d'ion iodure à un individu. La dose traceuse utilisée est calculée sur la base d' 1 microcurie par kilogramme de poids. On y ajoute de l'iode stable comme entraîneur à raison d'un microgramme d'Iode par microcurie d'Iode 131.
Cet iode traceur est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal et passe dans le courant sanguin au même titre que n'importe quel apport d'iode exogène.
On peut également utiliser la voie intraveineuse.

LA FONCTION DE CAPTATION.

La glande thyroide a le pouvoir de concentrer l'iodure puisé dans la circulation et de l'accumuler en l'incorporant à la thyréoglobuline dans les cellules et les vésicules thyroidiennes, au cours de l'hormonosynthèse.

L'HORMONOSYNTHESE.

Depuis la captation de l'iode ionique jusqu'au déversement des hormones thyroidiennes, dans la circulation, le processus de l'hormonosynthèse comporte un certain nombre d'étapes qui s'effectuent sous la dépendance de systèmes enzymatiques encore mal connus.

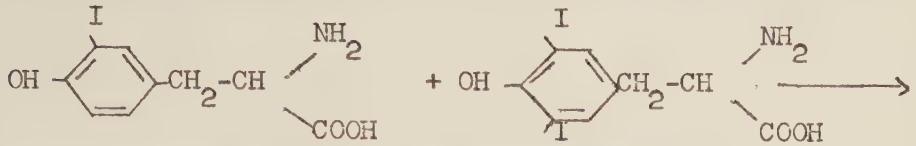
a) L'ion iodure doit d'abord être obligatoirement oxydé en une "forme active", soit iode élémentaire, soit ion I^+ très réactif, pour participer à l'iodation des composés organiques.
Il semble que l'enzyme responsable de cette transformation soit constitué par un système péroxydasique contenu dans le tissu thyroidien (ROCHE, MICHEL et Coll. (124).
Le processus serait le suivant (ALEXANDER (2) :

$$\text{glucose} + O^2 + H^2O \longrightarrow H^2O^2 + \text{acide gluconique}$$

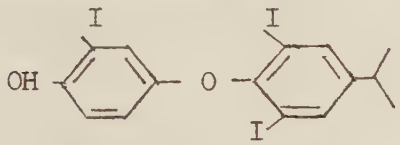
$$H^2O^2 + 2\,I^- + 2H^+ \longrightarrow 2H^2O + 2 \text{ "formes actives" de l'iode.}$$

b) La seconde étape comporte l'iodation des restes tyrosyl de la thyréoglobuline par l'iode actif naissant ainsi formé.
Cette iodation peut s'effectuer soit spontanément ou nécessiter la présence d'une "tyrosine-iodase" dont l'existence est postulée par KIRKWOOD (71-38).
Le résultat en est la formation d'acides aminés iodés ; les plus importants sont les iodotyrosines, mono et diiodotyrosine.

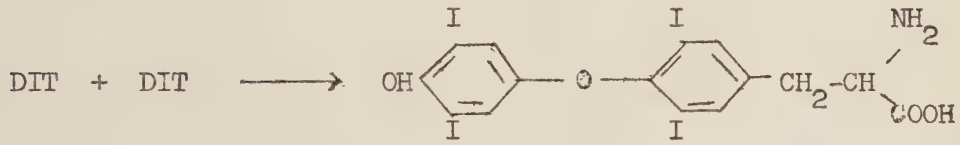
c) On peut considérer ces acides aminés iodés comme les précurseurs directs de l'hormone thyroidienne puisque l'étape suivante consiste en un couplage des iodotyrosines à un seul cycle benzènique en iodothyronines à deux cycles benzèniques, avec libération d'une molécule de dehydro alanine.



Monoiodotyrosine (MIT) + Diiodotyrosine (DIT)



Triidothyronine (T3)



Thyroxine (T4) ou tétraiodothyronine.

D'après des expériences récentes de FEUER (39) sur le rat, la formation de la triiodothyronine précederait celle de thyroxine selon le schéma : MIT + DIT $\longrightarrow$ T3

T3 + I $\longrightarrow$ T4

Ces composés iodés ne sont pas libres, mais stockés sous forme de polypeptides iodés attachés par liaisons peptidiques à d'autres enchaînements d'acides aminés, au sein même de la thyréoglobuline. Les modalités de ce couplage sont encore obscures.

d) Des protéases intrathyroidiennes, activées par la thyréostimuline hypophysaire (TSH) réalisent la scission des molécules de thyréoglobuline et l'hormone thyroidienne, essentiellement constituée de tri et tetra iodothyronine, passe dans la circulation.

e) L'excès des iodotyrosines formées, qui n'a pas participé à la synthèse hormonale, va se trouver libéré par la protéolyse, mais ne passe pas dans la circulation chez l'individu normal.
ROCHE et MICHEL (118) ont mis en évidence un enzyme spécifique qui a pour rôle la désiodation in situ des iodotyrosines. L'iodure ainsi récupéré peut à nouveau entrer dans le cycle métabolique de l'iode.

LE METABOLISME PERIPHERIQUE.

Les produits hormonaux passés dans la circulation sont fixés par des liaisons de type intermoléculaire à certaines protéines du serum.
Ils sont ainsi conduits aux récepteurs périphériques qui les utilisent au cours d'un catabolisme par étapes encore mal connu.
Dans le sang humain, la thyroxine est quantitativement la plus importante et représente la quasi totalité de l'iode organique sanguin, alors que la 3-5-3' triiodothyronine n'existe qu'à l'état de traces.
On explique cette différence par la force des liaisons contractées par chacune d'elles avec les protéines sériques ; la triiodothyronine, moins fortement liée, a une vitesse de diffusion plus grande vers les espaces extrasanguins, ce qui rend compte aussi de l'activité physiologique plus intense de la triiodothyronine.

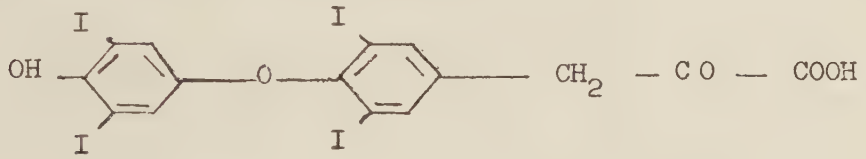
Le métabolisme périphérique des hormones thyroidiennes utilise un certain nombre de voies métaboliques classiques telles que les conjugaisons et la désamination oxydative. On ne connaît pas encore l'importance relative de ces processus par rapport à la désiodation qui semble constituer l'étape métabolique essentielle vis-à-vis de l'activité physiologique.

a) Les conjugaisons - La glycuroconjugaison. Elle est assurée par un système enzymatique qui fixe l'acide glycuronique sur l'oxhydrile phénolique de la thyroxine et de la triiodothyronine. Ces glycuroconjugés ne donnent plus la réaction de diazotation de Pauly, spécifique de la fonction -OH libre.
En outre l'hydrolyse est aisément réalisée par la glycuronidase.

Cette voie est surtout empruntée dans un but de détoxication de l'excédent d'hormone, principalement au niveau du foie et des reins.

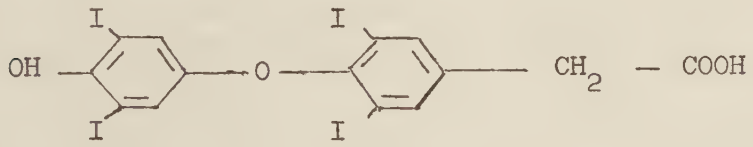
-La sulfoconjugaison - La formation de l'ester sulfurique de T3 a été mise en évidence par ROCHE, MICHEL et Coll.(113). Ce conjugé n'est pas hydrolysé dans l'intestin contrairement aux glycuroconjugés, mais on le retrouve tel quel dans le plasma. Il pourrait s'agir là d'une forme de transport de la triiodothyronine.

b) Les modifications de la chaine latérale - La désamination oxydative transforme la thyroxine et la triiodothyronine en acides tetra et triiodothyropyruviques.



Ces corps ne possèdent plus de fonction aminée (réaction à la ninhydrine négative) mais donnent les réactions spécifiques des acides cétoniques (123).

-Une décarboxylation ultérieure conduit aux dérivés acétiques des hormones thyroidiennes : acides tri et tetraiodothyroacétiques (T_3Ac et T_4Ac)



T_4Ac

Ils ont été caractérisés dans les coupes de rein et de foie ainsi que dans le muscle (121.144.45).
On a cru voir dans ces dérivés acétiques les formes actives des hormones thyroidiennes. On sait en effet que l'action physiologique de ces hormones s'exerce après un certain temps de latence, pendant lequel elles doivent subir des transformations propres à conduire à des corps immédiatement actifs.
Des expériences ont montré l'action immédiate des dérivés acétiques des hormones thyroidiennes sur la consommation en

oxygène des coupes de tissus (O. THIBAULT) (141. 142).
On a alors cru trouver dans ces composés les formes actives recherchées.
Ces expériences cependant n'ont pu être reproduites dans d'autres Laboratoires et n'ont pas reçu de confirmation.

c) Désiodation - La désiodation des hormones thyroidiennes est très active dans les tissus et une partie de l'iodure libéré est reprise par la circulation, pour reparticiper au cycle de l'iode assurant ainsi une part importante des besoins quotidiens en iode. Le reste de l'iodure est éliminé, essentiellement par les urines. MAC LAGAN et REID (87) ont montré que des coupes de tissus mises à incuber en présence de thyroxine, assurent la désiodation rapide des atomes d'iode situés en position 3' et 5'.
PLASKETT (104) dans des expériences analogues effectuées avec de la thyroxine marquée en différentes positions, trouve une proportionnalité entre l'intensité de la désiodation et le pourcentage de marquage présente en position 3' et 5'.
Une étude récente de LISSITZKY (81) établit que les hormones thyroidiennes sont désiodées par les coupes de tissus jusqu'au stade de thyronine, sans qu'on puisse caractériser des composés intermédiaires partiellement désiodés.
La 3-5-3' triiodothyronine, malgré des contreverses semble avoir une origine essentiellement intrathyroidienne, et ne provient pas de la désiodation partielle de la thyroxine. Comme cette dernière, la triiodothyronine doit agir en se désiodant sans donner lieu à des composés intermédiaires.
Dans les expériences précédentes, on a cependant mis en évidence à côté des iodures, des petites quantités d'acides tri et tétraiodothyroacétiques qui ont souvent été confondus avec la 3-5-3' triiodothyronine sur les chromatogrammes.
De cet ensemble de faits, il ressort que la désiodation constitue un phénomène prépondérant dans le métabolisme périphérique des hormones thyroidiennes. Il reste à déterminer dans quelle mesure et comment cette étape est en relation avec l'activité physiologique. D'autre part, T4 Ac et T3 Ac sont formés dans les tissus et constituent un processus métabolique dont l'importance reste à préciser.

- Le métabolisme des hormones thyroidiennes est particulièrement actif au niveau de certains organes tels que le foie et le rein, et l'intestin.
Les hormones thyroidiennes participent à une circulation entérohépatique qui porte sur les acides aminés libres et sur les conjugés qui sont hydrolysés par les glycuronidases

Cycle de l'iode

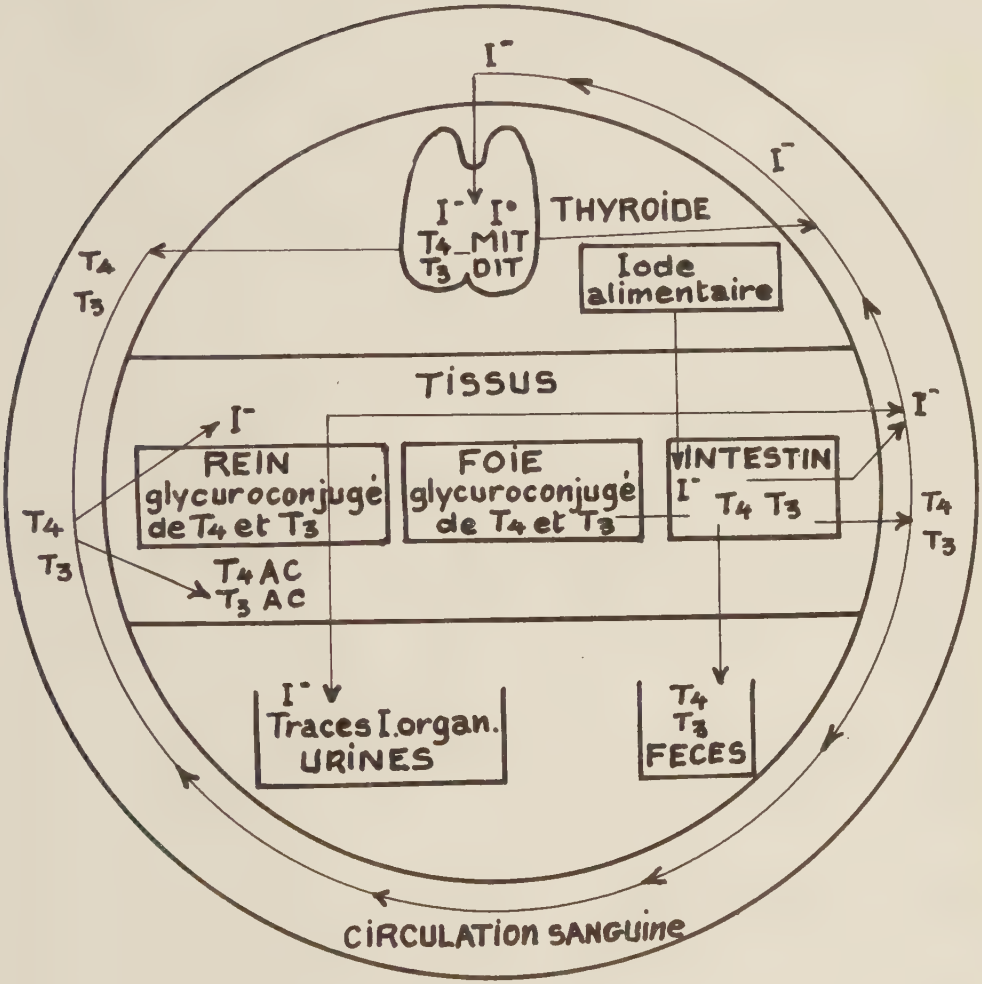


Figure: 1

intestinales. La réalité de cette circulation entéro-hépatique est prouvée par le fait qu'on trouve plus d'acides aminés iodés dans la bile que dans les fèces. Elle a un rôle important dans la régulation du taux sanguin des iodothyronines (ROCHE, MICHEL, et Coll. (119).

A partir des données générales précédentes, on peut représenter de la façon suivante le cycle métabolique de l'iode. (voir page précédente Figure I).

Cinétique du métabolisme de l'iode.

Il est possible d'explorer en fonction du temps, les différentes étapes du cycle de l'iode, du moins celles qui sont les plus accessibles à la mesure : la fonction de captation de l'iode par la glande, son corollaire, l'étude cinétique de l'élimination urinaire et l'étude de la radioactivité du serum.
L'examen des courbes obtenues donne des renseignements appréciables pour différencier l'euthyroidie des dysfonctionnements thyroidiens.

LA COURBE DE FIXATION est obtenue à partir des mesures locales de radioactivité au niveau de la thyroïde, à des intervalles de temps différents après administration de la dose de traceur par voie buccale ou intraveineuse.
Elle exprime à la fois le pouvoir de captation de l'iode et la fonction de sécrétion de l'hormone, traduisant ainsi l'état fonctionnel de la glande.
Chez le sujet normal, cette courbe comporte une branche initiale ascendante qui concerne la captation du radioiode et qui renseigne sur l'intensité aussi bien que sur la vitesse de cette captation.
Ensuite, au bout d'un temps plus ou moins long (généralement vers la sixième heure) la courbe s'infléchit pour aboutir à un plateau vers la 24ème heure.
Cette seconde partie de la courbe traduit la sortie lente de l'iode hormonal en même temps que la captation de l'ion I^- résultant de la dégradation périphérique de l'hormone. Cette portion de courbe représente donc l'équilibre entre ces deux phénomènes.
La figure 2 donne l'étalement des valeurs de la fixation chez l'individu normal.

En utilisant des coordonnées semilogarithmiques, on peut apprécier la période apparente de l'iode radioactif intrathyroidien, ce qui présente un intérêt physiopathologique certain

LA COURBE D'ELIMINATION URINAIRE est complémentaire de la courbe de fixation en ce sens que plus la fixation est intense, plus l'élimination urinaire est réduite, du moins dans le cas où le rein fonctionne normalement.
Elle est obtenue en mesurant le pourcentage de la dose administrée qui se trouve éliminé dans les urines. Les résultats obtenus chez l'individu euthyroïdien présentent une dispersion notable ; ils sont portés sur la figure qui représente la courbe cumulative d'élimination urinaire. (figure 3).

LA COURBE DE LA RADIOACTIVITE DU SERUM reflète le transfert humoral du radioiode. Décrite par de nombreux auteurs, (84bis) la courbe, chez le sujet normal, présente les caractéristiques suivantes : (figure 4)

a) Une ascension rapide qui atteint bientôt son maximum, suivie par une chute assez abrupte.
Cette portion correspond à l'arrivée du radio-iode dans la circulation suivie de l'établissement d'un équilibre entre le sang et les liquides extracellulaires.

b) Une chute exponentielle plus lente qui traduit l'excrétion de l'iodure par le rein et sa captation par la thyroide.

c) La troisième portion présente une pente encore moins accentuée qui signale l'apparition dans le sang de l'iode hormonal.

Rôle traceur du radioiode et aspect quantitatif du métabolisme de l'iode.

L'organisme ne fait pas de discrimination entre l'iode 127 et son isotope radioactif 131.
Ce dernier va se diluer dans la quantité d'iode stable présente dans la glande thyroide et participer à la biosynthèse de l'hormone, au même titre que l'iode stable : il sera traceur des sorties d'hormone. C'est cette propriété fondamentale de traceur qui a permis de mettre à jour les différentes étapes du cycle de l'iode, de caractériser les différents composés du métabolisme.

Suivant la quantité d'iode stable que l'isotope radioactif va marquer, l'activité spécifique sera différente. Nous avons vu en effet que l'iode radioactif est obtenu avec une radioactivité par unité de masse extrêmement élevée permettant

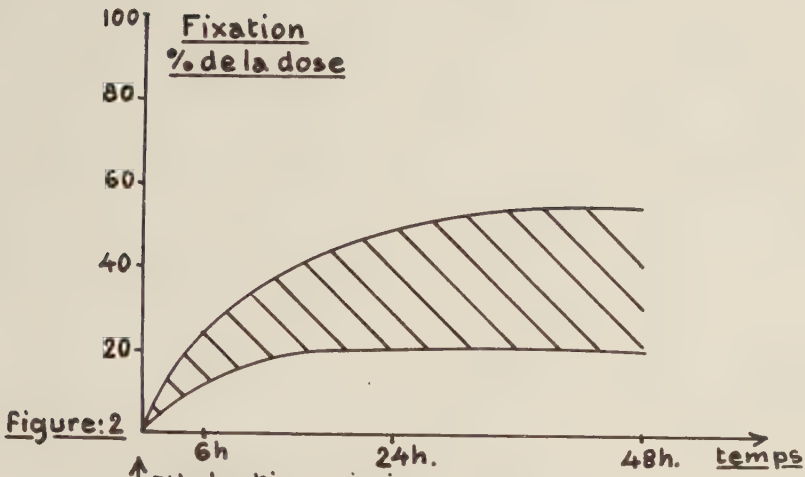


Figure: 2

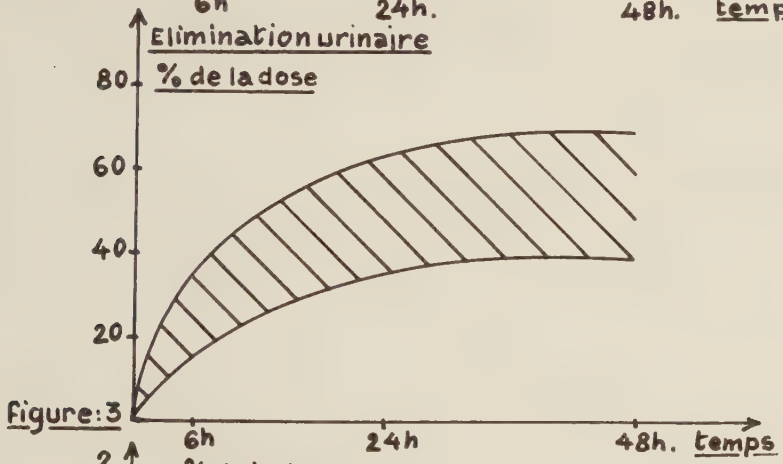


Figure: 3

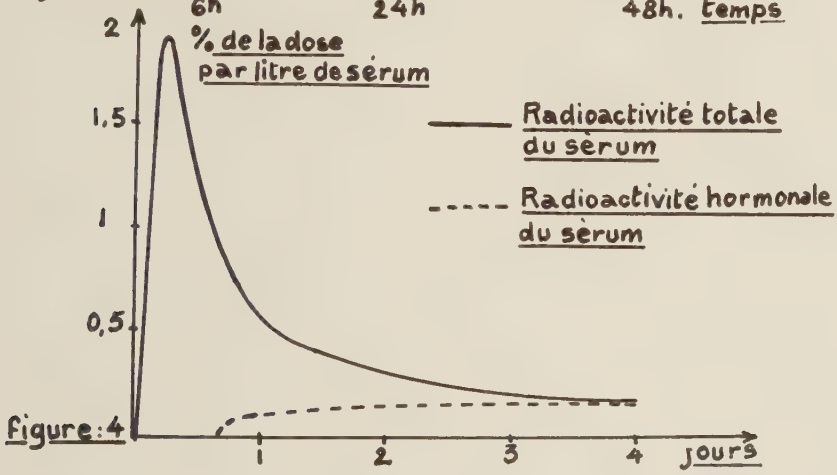


Figure: 4

d'introduire dans l'organisme des doses qui sont à la limite du pondérable.
Cette radioactivité spécifique va diminuer in vivo en présence de l'iode physiologique.
Ce phénomène est très important. Il explique que les données quantitatives portant sur le métabolisme de l'iode obtenues à partir de l'iode radio actif sont contingentes et ne reflètent pas forcément l'aspect quantitatif réel de l'iode stable physiologique.
Plus que des quantités, l'iode radioactif permet la mesure de vitesse de transfert.
Si, par exemple, la quantité d'iode protéique intrathyroidien est faible, l'hormone marquée qui passe dans la circulation peut avoir une radioactivité spécifique très élevée malgré qu'elle ne représente qu'une quantité très peu importante du point de vue pondéral. L'analyse montre alors un pourcentage d'iode hormonal sérique élevé qui peut sembler paradoxal vis-à-vis de l'état clinique du patient.

Pour essayer de donner une interprétation quantitative des résultats fournis par le traceur radioactif, il faudrait connaître la quantité d'iode stable du milieu intérieur, ce qui est réalisable par le dosage de l'iode stable du sérum, et la quantité d'iode stable intraglandulaire beaucoup plus difficile à apprécier.

Les histologistes ont d'autre part, reconnu l'hétérogénéité fonctionnelle du tissu thyroidien (91).
Les autohistoradiographies montrent que les vésicules thyroidiennes concentrent des quantités différentes d'iode radioactif : le noircissement du cliché est intense pour certaines d'entre elles, modéré pour d'autres.
On a aussi remarqué que les dimensions de ces vésicules sont différentes selon l'état de fonctionnement de la glande. Dans les hypofonctionnements, on note généralement une prédominance de vésicules de grandes taille, tandis que les vésicules de petite taille sont plus nombreuses dans les hyperfonctionnements.
On en conclut (TRIANTAPHYLLIDIS (149) que les activités spécifiques de l'iode radioactif, après une injection unique d'iode 131, ne sont pas identiques d'une vésicule à l'autre et d'un sujet à l'autre. TRIANTAPHYLLIDIS, TUBIANA, AMBROSINO et MUZARD (149bis) ont montré dans des expériences réalisées chez le rat, que 55 % de l'iode radioactif quittent la thyroide entre la 6ème heure et le 4ème jour après la dose

Dans le même temps la quantité correspondante d'iode stable est de 27 %.
Par administration continue d'iode 131 jusqu'à obtenir un régime de l'iode radioactif semblable à celui de l'iode stable, ces auteurs ont montré que la vitesse de renouvellement de l'iode intrathyroidien varie d'une vésicule à l'autre.

Ces résultats soulignent encore la difficulté de rapporter à l'iode stable les renseignements quantitatifs obtenus avec l'iode radioactif.
Certains auteurs (BERGER (11), FAUVERT (37) ont bien vu l'importance de ces considérations dans l'interprétation de leurs résultats.

B - Le marquage in vitro : Synthèse des molécules marquées à l'iode 131.

Au lieu d'administrer une dose traceuse de radioiode et de réaliser ainsi un marquage physiologique de l'hormone délivrée par la thyroide, on est parfois amené à orienter plus spécialement l'étude vers le métabolisme périphérique d'un composé iodé.
On doit dans ce cas fabriquer la molécule iodée par synthèse en y incorporant de l'iode radioactif, avant de l'introduire dans l'organisme, pour suivre sa dégradation périphérique.

Il est intéressant de réaliser cette étude sur les produits hormonaux eux-mêmes et de marquer les molécules de tri et tétra-iodothyronines.
Dans notre travail, la destinée de leurs précurseurs, c'est-à-dire des iodotyrosines (MIT et DIT) nous intéresse particulièrement pour sonder les étapes de l'hormonosynthèse qui les concernent.

La synthèse de ces différents composés iodés marqués permet en outre d'avoir des produits radioactifs purs qui serviront à tester la valeur des techniques de séparation.

LES TECHNIQUES DE MARQUAGE

Le marquage par l'iode 131 d'une molécule d'iodotyrosine ou d'iodothyronine peut s'effectuer suivant deux types principaux de techniques faciles à mettre en oeuvre :

-soit par iodation directe qui substitue sur le squelette hydrocarboné du noyau benzènique, un ou plusieurs atomes d'iode radioactif à un ou plusieurs atomes d'hydrogène.

-soit par échange isotopique I 127 / I 131 entre les atomes d'iode stable de la molécule déjà iodée et l'iode radioactif.

I) Marquage par iodation directe de la molécule

a) l'iodation - Elle s'effectue avec une solution d'iode stable marquée à l'iode 131. L'iode stable est sous forme moléculaire en solution dans l'alcool absolu.
L'iode 131 est reçu du Commissariat Français à l'énergie atomique sous forme ionique (INa). Le produit habituel contient une petite quantité de thiosulfate qui empêche l'oxydation de l'iodure et par conséquent la formation de vapeurs iodées radioactives et ses dangers de contamination.
En présence de ce réducteur, une partie de l'iode stable est utilisée à l'oxydation du thiosulfate et ainsi perdue pour l'iodation de la molécule. Il faut donc en vue de la synthèse des composés iodés marqués se procurer de l'iode 131 spécialement demandé sans réducteur. L'iode marqué pourra alors provoquer l'iodation de la molécule qui lui est soumise.

b) la synthèse des iodotyrosines marquées à l'I 131 -

Principe -

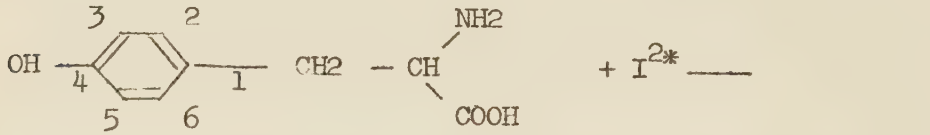
GENEVOIS et BARAUD (6) ont montré qu'un contact de 2 heures à 20° à pH 6 d'une solution d'iode avec de la tyrosine, conduit à la consommation de 4 atomes d'iode par molécule de tyrosine, et à la formation de diiodotyrosine, selon la réaction :

$$\text{Tyrosine} + 2\ I^2 \longrightarrow \text{DIT} + 2\ IH$$

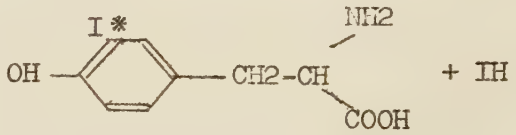
Cette propriété est utilisable pour le dosage de cet acide aminé. En employant deux atomes d'iode par molécule de tyrosine, on obtient de la monoiodotyrosine.
En marquant l'iode stable utilisé à cette iodation on a ainsi un moyen aisé d'obtenir des molécules marquées de MIT et DIT.

Les atomes d'iode viennent se placer dans ces molécules en positions 3 et 5 par suite du pouvoir d'orientation très important de la fonction phénol (ROCHE, MICHEL et WOLF (127).

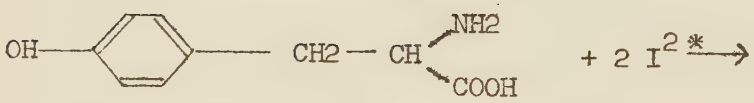
Les possibilités de marquage dépendent de la molécule de départ et sont résumées dans le tableau suivant :



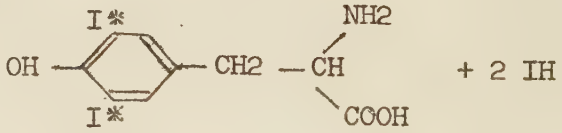
tyrosine



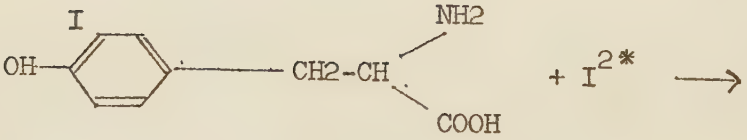
3 monoiodotyrosine

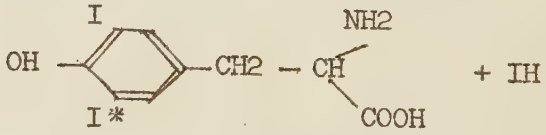


tyrosine



3*-5* diiodotyrosine





3-5* diiodotyrosine

Technique expérimentale.

Nous avons utilisé la technique décrite par ROCHE, MICHEL et leurs Collaborateurs (111).
Il s'agit d'une microsynthèse qui porte sur des quantités minimes de substances. Elle peut être réalisée à l'aide d'un matériel très simple constitué de trois tubes à hémolyse de 3 cm de hauteur et de 3 micropipettes jaugées fabriquées à partir de tubes de verres pyrex d'un millimètre de diamètre intérieur.

Selon que l'on désire obtenir préférentiellement de la monoiodotyrosine ou de la diiodotyrosine, on utilise des quantités plus ou moins importantes d'iode 127.
Deux atomes d'iode 127 par molécule sont théoriquement nécessaires pour une monosubstitution et quatre pour une disubstitution. En pratique, on utilise des quantités plus fortes : 3 atomes d'iode pour une monosubstitution et 6 atomes par molécule pour une disubstitution (108).

Préparation des réactifs.

- Solution de tyrosine. - On fait une solution à 1 mg de l. tyrosine par millilitre d'ammoniaque concentrée (NH_4OH à 34 % . d = 0,89), soit une solution contenant 100 µg dans 100 µl.

- Solution d'iode stable. - Si on désire préparer de la diiodotyrosine, on utilise 6 atomes d'iode par molécule de tyrosine, soit 420 µg d' I 127 pour 100 µg de tyrosine. On fait une solution dans l'alcool ethylique absolu, de telle sorte que les 420 µg d'I 127 soient contenus dans 100 µl.

- Solution d'I 131 sans thiosulfate. -

Mode opératoire -

On commence par placer dans un des tubes (tube n° 1) la quantité nécessaire de la solution de radioiode (5 à 15 millicuries). On évapore à sec dans un exciccateur sous vide en présence d'anhydride phosphorique. L'exciccateur subit une forte contamination radio-active et ne doit être utilisé qu'à cet usage. Il est placé derrière un mur protecteur de briques de plomb et l'opérateur doit se tenir le plus loin possible de la source radioactive. Rappelons en effet que pour une source de 10 millicuries la dose de tolérance journalière

de 50 milliroentgen est atteinte en 16' à 10 cm de la source, en 1h 45 à 30 cm, en 15 h à 1 mètre.
Une fois cette opération terminée, on va effectuer la synthèse en plaçant trois tubes à hémolyse dont le tube n° 1 dans un bain de glace pilée.
On pratique toutes les manipulations derrière un écran protecteur de briques de plomb.

- On place 100 µl de la solution alcoolique d'iode stable dans le tube n° 2 ; de même 100 µl de la solution ammoniacale de tyrosine dans le tube n° 3.

- On ajoute alors 10 µl de SO_4H_2N à l'iode 131 (tube I) pour opérer l'échange ultérieur avec l'iode 127 à un pH acide. On agite soigneusement à l'aide d'un microagitateur de verre qu'on laisse dans le tube n° I.

- On transvase le contenu du tube n° 2 (I 127) dans le tube n° I avec une micropipette jaugée à 100 µl . Cette opération s'effectue portion par portion en agitant constamment.

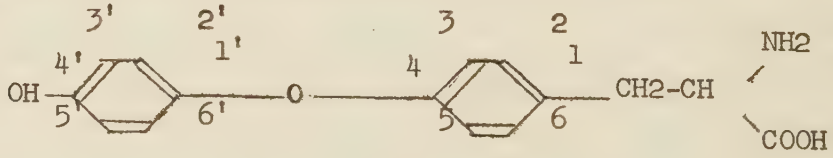
- On introduit alors le contenu du tube n° 3 (tyrosine) dans le tube I par petites portions et en agitant comme précédemment.

- Il suffit alors de laisser en repos pendant 30 minutes dans le bain glacé pour que s'effectue le réaction de substitution.

Il reste à purifier la diiodotyrosine marquée ainsi obtenue en la séparant des autres composés iodés qui l'accompagnent, comme nous le décrirons ultérieurement.

c) La synthèse des iodothyronines marquées à l' I 131.

Si l'action de l'iode s'exerce sur la thyronine, l'halogénation est facilement réalisée en position 3' et 5', mais non en position 3 et 5 (ROCHE, MICHEL et Coll. (109).



thyronine

On reconnaît ici encore le rôle orientateur de l'hydroxyle phénolique. Il est donc possible de marquer de la triiodothyronine en 3' et de la thyroxine en 3' et 5', à condition d'utiliser une molécule initiale 3-5 diiodée, c'est-à-dire la 3-5 diiodothyronine, facilement accessible dans le commerce. Les règles de l'iodation sont identiques à celles qui s'appliquent aux tyrosines.
La technique expérimentale est tout à fait identique à celle qui est décrite pour la diiodotyrosine, à ceci près que l'on utilise ici au départ une solution ammoniacale de diiodothyronine.

II) Marquage par échange isotopique.

- Principe -

Dans ce procédé, un atomes d'iode radioactif se substitue par échange à un atome d'iode stable dans la molécule iodée. C'est MILLER (92) qui a été le promoteur de cette technique après les essais infructueux de LEBLOND et SUE (77).
Il a montré que la réaction d'échange entre l'iode 131 et l'iode 127 de la diiodotyrosine.

- est sous la dépendance du pH avec un maximum d'intensité à pH 4-5.
- est sensible à l'action de la température.
- nécessite la présence d'iode élémentaire.

Des réactions d'échange qui présentent des caractères identiques ont été observées entre la radioiode et la thyroxine, d'abord par FRIEDEN, puis par LARSON (75) et GLEASON (48). Elles affectent seulement les positions 3' et 5' et s'effectuent avec une très grande rapidité ; le mécanisme précis de l'échange est encore inconnu.
Ces travaux laissent apparaître que l'iode s'échange mieux à l'état moléculaire qu'à l'état ionique, et que les réducteurs inhibent la réaction d'échange.
Il semble donc nécessaire dans ce type de technique d'oxyder le radioiode à l'état d'iode élémentaire, à plus forte raison si la solution d'iode 131 contient un réducteur.
L'oxydation est réalisée par BLANQUET (95) et ses collaborateurs à l'aide d'un faisceau d'ultrasons. Mais nous n'avons pas l'expérience de cette technique. Par contre l'oxydation par voie chimique est réalisée de façon très satisfaisante avec l'eau oxygénée en milieu acide selon la technique de

TONG, TAUROG et CHAIKOFF (148) qui est facilement reproductible.

- Technique expérimentale de synthèse de la DIT marquée par voie d'échange -

Nous avons utilisé la technique de TONG et coll. (148)qui met en pratique les conditions d'échange dégagées par MILLER.

Préparation des réactifs

- Tampon acétate 0,02 N de pH 4.
- Solution de diiodotyrosine à I mg par ml de tampon acétate.
- Solution d' IK entraîneur à 125 mg dans 100 ml d'eau distillée ; 20 μl de cette solution contiennent 25 μg d'ion iodure.
- Solution d'eau oxygénée à 100 volumes dans HCl 2N, préparée extemporanément à parties égales.

Mode opératoire

L'iode élémentaire radioactif libéré par l'agent oxydant est distillé dans la solution de diiodotyrosine. L'appareillage comporte donc un petit ballon qui s'adapte à un réfrigérant et un tube récepteur. Le tout est placé sous une hotte munie d'une ventilation efficace, derrière des briques de plomb protectrices.

- On introduit dans le ballon la quantité adéquate d'I 131 (5 à 10 millicuries). On y ajoute 25 μg d'iodure stable entraîneur.

- Dans le tube récepteur, on introduit un demi ml de solution de diiodotyrosine, ce qui correspond à 0,50 mg de DIT.

- On met en marche la ventilation de la hotte et l'on ajoute très rapidement au contenu du ballon quelques gouttes du mélange oxydant H^2O^2 / HCl.
On opère la distillation pendant 20 minutes à feu très doux.

- Après la distillation, on bouche le tube qui contient la diiodotyrosine et on le porte pendant une heure dans un bain marie réglé à la température de 55°.
Pendant ce temps la réaction d'échange s'effectue et il ne reste plus par la suite qu'à isoler et purifier la DIT marquée ainsi produite.

Les deux types de techniques de marquage décrites ici sont toutes deux commodes à employer pour obtenir des petites quantités de molécules iodées marquées.
Cependant la méthode qui est basée sur les réactions d'échange isotopique présente des risques de contamination radioactive plus importants (pendant la distillation) que la méthode d'iodération directe.

Pour les iodothyronines, les deux types de méthodes n'assurent le marquage qu'en position 3' et 5'. Le marquage en 3 et 5 de même que la synthèse de la 3-5 diiodothyronine sont choses compliquées. On peut les réaliser en partant du D.A.M. (ester éthylique de la 3-5 diamino - p. methoxy phenoxy N acetyl 2 phenyl alanine) selon la technique de CHALMERS et coll. (21).
Signalons aussi qu'on peut obtenir facilement des petites quantités de thyroxine uniformément marquée en utilisant une méthode biologique. On administre 1 à 2 millicurie d' I 131 à un rat préalablement préparé par un traitement antithyroïdien (eau de boisson contenant 100 mg de ClO 4 K par litre pendant trois semaines). La fixation thyroïdienne de l'iode 131 est alors intense, on prélève la thyroïde au bout de 24 heures.
Sur le broyat de glande on pratique une double hydrolyse (pancréatine et papaïne).
Il reste à extraire la thyroxine avec du Butanol et à purifier le produit obtenu.

PURIFICATION DES MOLECULES MARQUEES A L' I 131

Toutes les méthodes conduisent à un mélange du composé iodé souhaité avec des impuretés qu'il faut éliminer. L'impureté la plus importante et partant la plus génante est constituée par les ions iodures qui se trouvent en excès. Les techniques de purification les plus couramment utilisées sont la chromatographie, l'électrophorèse ou le passage sur résine échangeuse d'ions.
Une simple chromatographie sur papier ne suffit pas pour obtenir la pureté exigée (plus de 95 %). D'autre part l'énorme excès des ions iodures radioactifs provoque des traînées sur le chromatogramme. ROCHE, MICHEL et coll. (112) ont proposé de faire une purification en deux étapes, d'abord par électrophorèse sur papier pour séparer d'une façon globale l'iode organique marqué des iodures radioactifs et ensuite de

chromatographier sur papier la fraction iodée organique récupérée au préalable par élution.

Technique expérimentale utilisée.

a) Séparation des iodures radioactifs par électrophorèse sur papier -

Le produit final de la réaction de marquage (environ 200 µl) est étalé sur un front de 15 cm de longueur sous forme d'une ligne fine au milieu d'une feuille de papier Wharman 3 MM. De part et d'autre de l'étalement, on dépose des microquantités de substances témoins destinées à être révélées par une réaction colorée, 50 µg de produit stable correspondant au corps préparé par synthèse d'un côté, et 50 µg d'ion Iodure de l'autre côté.

L'électrophorèse est réalisée en utilisant un tampon volatil : carbonate d'ammonium 0,2 M.
La migration électrophorétique, effectuée sous une tension de 200 à 300 volts et une intensité de 15 à 20 milliampères, dure environ trois heures. On sèche alors la feuille à l'air froid. Les composés radioactifs sont mis en évidence par radioautographie c'est-à-dire en plaçant en contact pendant une à deux minutes dans une chambre noire l'électrophorégramme et un film photographique (Kodak X ray no screen par exemple).
Le développement fait apparaître les zones radioactives. (Figure 5).

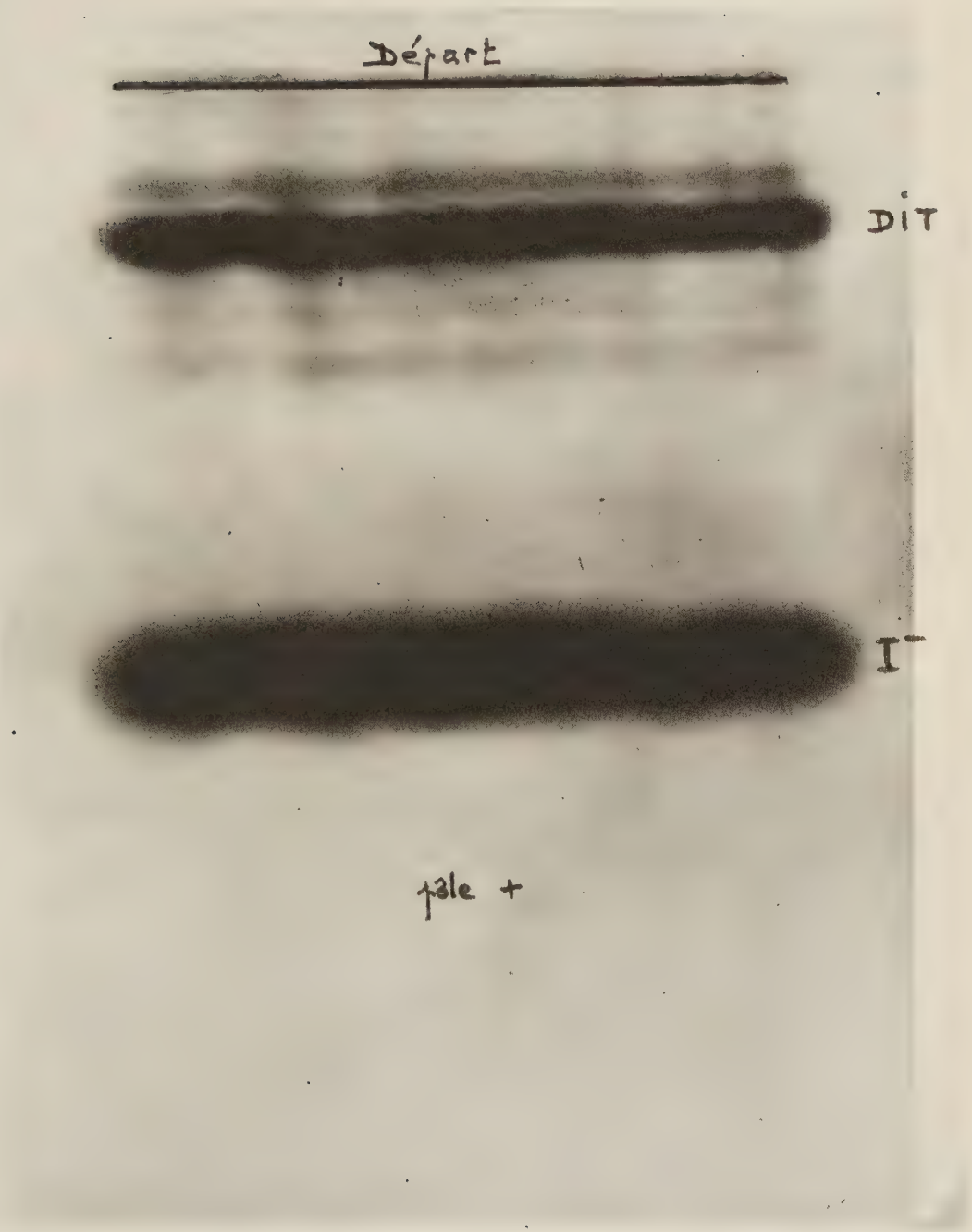
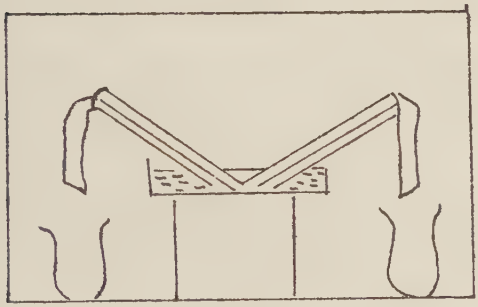


Figure 5 - Autoradiographie de l'électrophorégramme

On révèle ensuite les témoins par des réactions colorées dont nous reparlerons.
On constate que la mobilité vers le pôle positif des ions iodures est très importante relativement à celle des molécules iodées organiques et que la séparation obtenue en trois heures est très satisfaisante.
Il faut alors repérer en pointant sur l'électrophorégramme la zône intéressante d'iodotyrosine ou d'iodothyronine pour la prélever et la soumettre à une élution par du butanol saturé d'eau.
Un mode d'élution très avantageux, dérivé du dispositif de DENT (32), consiste à utiliser le dispositif ci-dessous shématisé.



Les portions de l'électrophorégramme sont placées entre deux lames de microscope qui plongent dans une boîte de Petri contenant l'éluant. Ce dernier se hisse vers le papier grâce aux forces de capillarité et après l'avoir imbibé s'égoutte dans un bécher.
L'opération est réalisée dans une enceinte fermée, pendant une nuit. Les quelques gouttes recueillies dans chaque becher et rassemblées contiennent 95 % du produit radioactif, sous un très faible volume, ce qui présente l'avantage d'éviter toute opération d'évaporation toujours préjudiciable au composé préparé.
L'éluat ainsi recueilli, fait l'objet de mesures de la radioactivité, avant d'être soumis à la deuxième phrase de la purification.

b) Séparation du produit pur par chromatographie sur papier.

On étale l'éluat précédent sur un front de 20 cm de longueur au somment d'une feuille de papier Whatman 3 MM.
De part et d'autre de l'étalement, on place comme précédemment des témoins stables et on effectue une chromatographie descendante pendant une nuit dans le solvant Butanol- Dioxane

Ammoniaque 2M (40 - 10 - 50) si on veut isoler des iodothyronines, et dans le solvant Butanol saturé d'acide acétique 2M si on veut isoler des iodotyrosines. (Figure 6).
Après séchage du papier, on pratique les mêmes opérations que pour l'électrophorégramme : autographie, repérage et découpage de la bande de papier qui contient le produit marqué pur.

Ce produit se conserve très bien à l'état sec sur le papier et on peut n'éluer que ce qui est nécessaire pour l'utilisation immédiate.
L'élution est réalisée comme précédemment et demande encore une nuit.
L'éluat butylique est ensuite évaporé sans dépasser 45° à l'aide d'un séchoir ou d'un évaporateur rotatif sous vide. Le résidu sec est repris par la quantité nécessaire de serum physiologique pour avoir une radioactivité donnée par ml de solution.
On stérilise par passage sur une bougie filtrante de porosité convenable et au produit final, on ajoute du phenol ou du m. crésol à une concentration ne dépassant pas 5 mmg par ml. comme le prescrit le CODEX (26).
On obtient de cette façon, après contrôle de la stérilité, des préparations injectables de produit radioactif marqué, pur à plus de 95 %.

L'ACTIVITE SPECIFIQUE DES MOLECULES MARQUEES PAR L' I 131.

La validité d'une technique de marquage dépend de l'activité spécifique, ou radioactivité par unité de masse du produit obtenu.
Dans les méthodes qui sont ici décrites, cette activité spécifique est comprise entre 2 et 20 microcuries par microgramme, suivant la technique employée et les quantités d'iode 131 utilisées au départ.
La méthode d'iodation directe nous a semblé fournir des molécules marquées dont l'activité spécifique est supérieure à celle que l'on obtient par la méthode d'échange.
En sont témoins les deux exemples de résultats obtenus expérimentalement au cours de la préparation de DIT marquée par l'une et l'autre méthode :

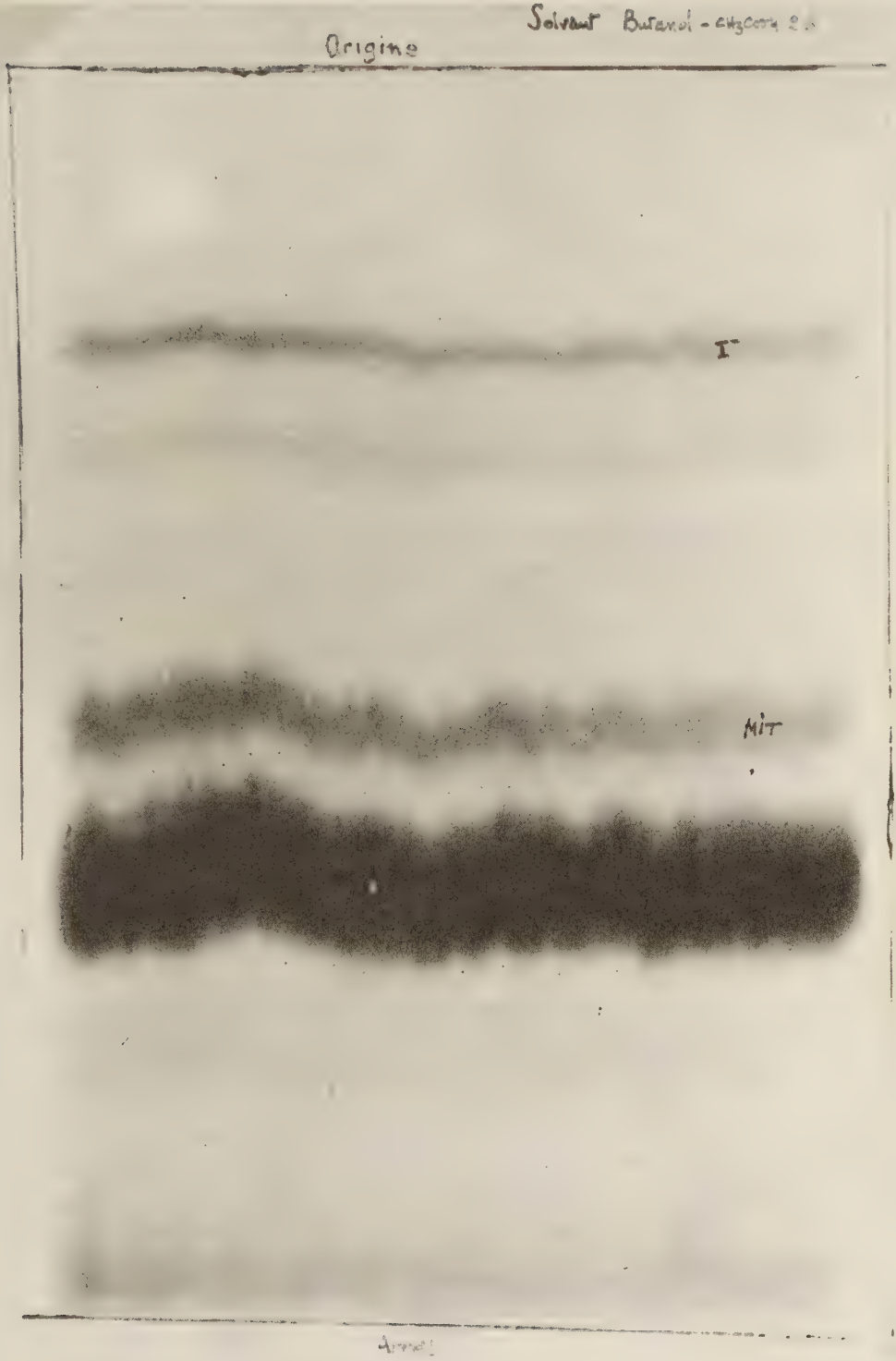


Figure 6 - Autoradiographie du chromatogramme

1) Méthode d'iodation.

Pour 420 µg d' I 127 et 10 millicuries d' I 131 utilisés au départ, on obtient
0,88 mc de DIT marquée.

La masse d' I 127 dans la DIT finale est donc :

$$\frac{420 \times 0,88}{10}$$

Sachant que la masse atomique de l'iode est 127 et la masse moléculaire de la DIT = 433, la masse de DIT marquée obtenue est :

$$\frac{433 \times 420 \times 0,88}{2 \times 127 \times 10}$$

Enfin l'activité spécifique de la DIT radioactive, rapportée au moment où le produit est en ampoule prêt à l'administration est :

$$\frac{\cancel{0,88} \times 2 \times 127 \times 10}{433 \times 420 \times \cancel{0,88}} = 13 \ \mu c \text{ par } \mu g.$$

L'exposé de ce calcul fait bien apparaître que l'activité spécifique ne dépend pas de la quantité de produit marqué obtenu, mais seulement de la dose d' I 131 utilisée au départ toutes autres choses étant égales.

2) Méthode d'échange.

Pour 500 µg de DIT stable et
6 mc d' I 131
on obtient 1 mc de DIT marquée.

Soient une radioactivité spécifique de $\frac{1000}{500} = 2 \ \mu c$ par µg.

Dans cette méthode le taux de marquage dépend du pourcentage d'échange isotopique I 127 / I 131 et donc des conditions expérimentales, ainsi que de la quantité de radioiode introduite en début d'opération.

Les taux de marquage obtenus, quoique faibles, sont suffisants pour les études biologiques auxquelles sont destinées ces préparations, et permettant d'administrer des doses physiologiques de composé marqué.

-:-:-:-:-:-:-

CHAPITRE II

TECHNIQUES GENERALES DE SEPARATION DES COMPOSES IODES APPLICABLES AUX MILIEUX BIOLOGIQUES.

Avant de préciser d'une part le protocole des techniques que nous avons choisies pour l'étude des composés iodés de l'urine et du serum humains, et d'autre part, la signification des différents tests qui en sont issus et leurs résultats chez le sujet euthyroidien, nous voulons ici passer en revue les techniques générales propres à la séparation des composés iodés.
Ces derniers doivent généralement être extraits par un solvant du milieu biologique considéré, avant d'être séparés et identifiés. La séparation peut se faire soit en utilisant les méthodes basées sur l'adsorption ou l'échange d'ions, soit par les méthodes de la chromatographie de partage.

I. EXTRACTION DES COMPOSES IODES PAR LES SOLVANTS.

L'extraction par un solvant est commandée par les propriétés de solubilité des principaux composés iodés connus qui jouent un rôle dans le métabolisme de l'iode.
On sait que les iodothyronines (T_4 et T_3) sont presque insolubles dans l'eau et très peu solubles dans la plupart des solvants organiques usuels, hormis le n-butanol.
Thyroxine et triiodothyronine sont, d'autre part, des substances amphotères ; elles se comportent comme des bases faibles en milieu acide et comme des acides faibles en milieu basique, ce qui leur confère la propriété de donner de nombreux sels.
Il est à noter que les sels formés par les acides sont bien plus solubles en présence d'alcool qu'en milieu purement aqueux (MICHEL).
Les iodotyrosines de leur côté, sont un peu plus solubles dans l'eau que les précédents. Peu solubles dans les solvants organiques et les acides dilués, elles sont cependant solubles dans les solutions fortement acides et dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

On peut les extraire par le n-butanol de leur solution acide, non de leur solution alcaline.

Tirant profit de ces propriétés, LELAND et FOSTER (78), TAUROG et CHAIKOFF (143) puis ROCHE et MICHEL (122) ont les premiers utilisé la solubilité dans le n-butanol en milieu acide, en vue de l'extraction des composés iodés présents dans les liquides biologiques.

Nous avons expérimenté la valeur de l'extraction au butanol sur le sérum ou l'urine préalablement ajustés à pH 2 par HCl M et artificiellement supplémentés en composés iodés marqués et en leurs homologues stables ajoutés comme entraineurs. Sur le sérum, l'extraction butylique est répétée jusqu'à éliminer la phase aqueuse sous jacente par des épuisements successifs avec le butanol qui se sature d'eau. Ce résultat est obtenu en opérant 3 fois avec 4 volumes de n-butanol pour un volume de sérum puis 1 fois avec 2 volumes de butanol. Sur l'urine, on pratique 4 extractions successives par le n butanol (3 fois 2 volumes de butanol pour un volume d'urine, et 1 fois à volume égal).

On a pu extraire de cette façon la quasi totalité des iodothyronines et des iodotyrosines présentes. (tableau 2).

Composés iodés marqués ajoutés	Entraineurs stables 100 µg	% extrait par n-butanol (moyenne de 3 expériences)	
		sur le serum	sur l'urine
T 4 *	T 4	95 %	93 %
T 3 *	T 3	97 %	96 %
DIT *	DIT	90 %	99 %
I *	I	94 %	60 %

TABLEAU 2

Différents essais pratiqués avec des solvants tels que l'éther et l'alcool amylique tertiaire, nous ont montré que c'est le butanol en milieu acide qui donne les meilleurs résultats pour l'extraction des iodothyronines et des iodotyrosines, à partir de l'urine ou du sérum humains. En plus de ces composés, ce

solvant est susceptible d'extraire un certain nombre de leurs dérivés métaboliques tels que les glycuro- et les sulfo-conjugués des iodothyronines, les dérivés pyruviques et acétiques des iodothyronines ainsi que les acides diiodophényllactique (DIPL) et diiodophenylpropionique (DIPP) qui proviennent du métabolisme des iodotyrosines.
A signaler que le butanol peut extraire des composés iodés qui n'ont pu être encore identifiés.
L'iode ionique est extrait quantitativement du sérum par le fait de l'épuisement total de la phase aqueuse.
Il n'est que partiellement extrait de l'urine. Nous préférons opérer l'extraction butylique sur l'urine préalablement débarassée de l'iode ionique.

En résumé, on peut dire que le butanol extrait tous les composés iodés que l'on trouve dans le sérum du sujet normothyroidien (I, T4, T3) et un certain nombre de composés iodés qui n'y sont pas habituellement présents (les iodotyrosines par exemple).
Il peut extraire d'autre part la plupart des produits du métabolisme de l'iode qui peuvent être présents dans les urines.
Pour séparer globalement les iodothyronines des autres composés iodés contenus dans l'extrait butylique d'un sérum, on peut le traiter par une quantité égale de soude 2 M. LELAND et FOSTER ont en effet montré que le coefficient de partage butanol-solution alcaline est de 99 % pour la thyroxine, 0,27 % pour la diiodotyrosine et 1,64 % pour l'iode à l'état ionique.
On peut alors considérer que, dans ces conditions, la totalité des iodothyronines (T4 et T3) demeure dans l'extrait butylique tandis que les iodotyrosines (MIT et DIT) passent dans la phase aqueuse alcaline en même temps que l'iode minéral qui peut être présent.
Le résidu d'extraction doit toujours être étudié avec soin pour ne pas laisser passer inaperçu les composés insolubles dans le butanol, composés dont la signification physiopathologique est importante.
Sont insolubles dans le butanol les composés iodés de nature protéique ou polypeptidique,la thyréoglobuline entre autres.
Cette propriété est intéressante pour le dépistage et l'isolement de composés iodés organiques sans activité hormonale qui apparaissent parfois dans le sérum, sous l'effet de conditions pathologiques ou d'une irradiation intense du corps thyroide par l'iode radioactif.
Signalons, dès maintenant, qu'une fraction, peu importante chez le sujet normal, de l'iode hormonal se trouve fixée de

façon irreversible sur des protéines sanguines et n'est pas susceptible d'extraction par le butanol.
L'ensemble de ces observations permet d'effectuer un fractionnement partiel du sérum dont les résultats sont intéressants à considérer lorsque la radioactivité est trop faible pour permettre une séparation chromatographique des constituants de l'extrait. (Tableau 3).

Fractionnement partiel du sérum.	
Fraction insoluble dans le butanol	polypeptides iodés protéines iodées.
Fraction soluble dans le butanol	Fraction insoluble dans la soude iodothyronines et dérivés.
	Fraction soluble dans la soude iodotyrosines et dérivés. I⁻

Tableau 3

L'extrait butylique doit nécessairement être concentré soit dans le but d'évaluer la radioactivité, soit pour procéder à un isolement qualitatif des constituants iodés présents dans l'extrait, par chromatographie par exemple. L'opération doit tenir compte de la stabilité des substances organiques iodées marquées à l' I 131.
Ces corps se sont révélés plus stables en milieu acide qu'en milieu alcalin et comme d'autres auteurs (90), nous avons souvent observé la désiodation partielle subie par la thyroxine sous l'effet de réactifs alcalins.
L'étude des processus de deshalogénation a été entreprise par GLEASON (48) et par LISSITZKY (80). Il serait cependant intéressant de procéder à un travail expérimental systématique pour préciser les conditions de stabilité des iodomolécules marquées et pour distinguer la part d'instabilité due à la radiodécomposition de celle qui est inhérente aux réactions chimiques.

Pour reconnaître l'influence de l'agitation moléculaire sur l'intensité de la désiodation, nous avons conservé pendant 9 jours la même solution de triiodothyronine marquée, à la température du frigidaire et à la température de -25° d'une chambre froide.

Composition initiale	Composition après 9 jours de conservation	
	au frigidaire	à - 25°
T3 90,2 %	88,5	88,2
I⁻ 9,8 %	11,5	11,8

TABLEAU 4

On peut en conclure que la triiodothyronine marquée, de faible radioactivité spécifique (4 $\mu c / \mu g$) subit une désiodation peu intense après 9 jours de conservation en solution dans du sérum physiologique à pH 8, tant au frigidaire qu'à la chambre froide. La conservation au frigidaire des molécules marquées à l' I 131 semble suffisante pour les composés de faible radioactivité spécifique. (Tableau 4).

MAC LAGAN et BOWDEN (86) ont montré qu'avec le butanol en milieu acide, la DIT par son groupement carboxylique, forme facilement un ester qui donne un artéfact lors de la séparation chromatographique.
Pour cette raison, il parait utile de neutraliser l'extrait butylique avant de procéder à la concentration.
Il est bon de neutraliser à l'aide d'une solution alcoolique ammoniacale. L'alcool éthylique offre l'avantage d'être miscible au butanol, ce qui permet d'obtenir une seule phase neutre, et en outre de constituer avec le n-butanol un mélange azéotrope qui distille beaucoup plus facilement que le butanol seul.
Cette propriété est utile pour la conduite de l'évaporation qui doit se faire à la plus basse température possible ($<$ 50°) pour ne pas être préjudiciable à la stabilité des composés.

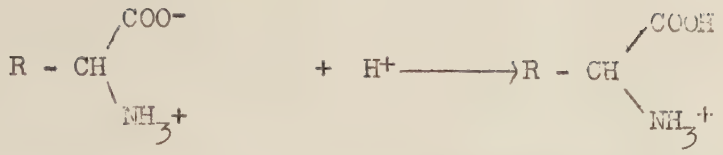
La lyophillisation de l'extrait nous a donné de bons résultats mais son déroulement est trop lent pour la succession des examens pratiqués.
Nous utilisons actuellement en toute satisfaction, l'évaporation sous pression réduite à l'aide d'un évaporateur rotatif, ou pour les faibles volumes d'extrait, le courant d'air chaud réglé à 50° d'un séchoir électrique.

II. SEPARATION DES COMPOSES IODES PAR ADSORPTION.

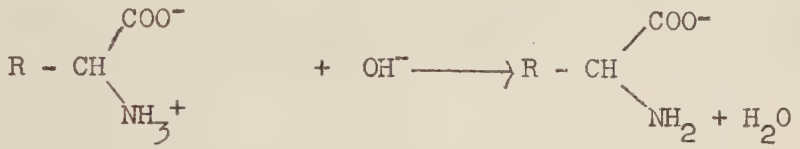
- La propriété du charbon activé de retenir les substances à noyau benzénique a été utilisée pour extraire la tyrosine et la phénylalanine des hydrolysats de protéine. On a pensé à l'employer pour isoler les acides aminés iodés (27, 4, 84). L'adsorption s'est révélée intense aussi bien pour les iodothyronines que pour les iodotyrosines, faible pour l'iode minéral.
Cependant la désorption des composés fixés par le charbon est difficile, non quantitative, et les composés iodés subissent une forte décomposition par suite de la capacité d'oxydation catalytique propre au charbon activé.
Les expériences tentées pour désactiver le charbon par le cyanure de potassium ont conduit à des résultats médiocres et la méthode a été abandonnée au profit d'autres techniques d'adsorption plus satisfaisantes.

- L'adsorption sur colonne de kieselguhr ou d'amidon a été essayée en utilisant une mélange en proportions variables de chloroforme et de butanol comme phase mobile propre à éluer les composés fixés.
On peut réaliser ainsi, en mesurant par exemple la radioactivité de chaque portion d'éluat, une véritable séparation chromatographique. Diverses techniques proposées (36, 51, 52) ont donné des résultats intéressants quoique la séparation réalisée soit souvent imparfaite surtout pour les iodotyrosines.

- La technique de séparation sur résine échangeuse d'ions est séduisante de prime abord et semble actuellement appelée à prendre le pas sur les autres méthodes.
On peut en effet penser qu'une résine cationique va laisser filtrer l'anion I^- dans l'effluent et retenir les composés iodés qui, amphotères, se comportent comme des cations en milieu acide.



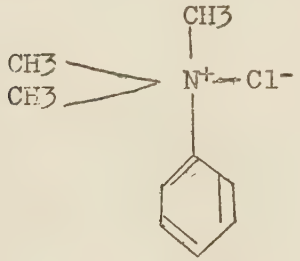
De la même façon, une résine anionique retiendra à la fois l'anion I^- et les composés iodés organiques qui se comporteront comme anions en milieu alcalin selon le schéma :



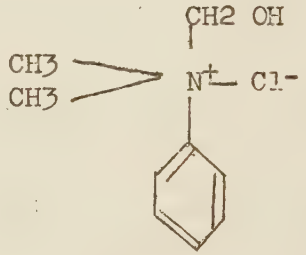
La méthode est cependant rendue délicate par la difficulté de réaliser une élution quantitative des composés fixés par la résine, et parce que les composés iodés organiques élués sont toujours associés à des impuretés comme par exemple, les pigments contenus dans le milieu biologique étudié.
Parmi les différents résines utilisées pour la séparation des composés iodés, nous avons étudié les résines Exion 215, Dowex I, Dowex 2 et Dowex 50.
L'EXION 215 est une résine cationique, de type phénolique sulfonée, possédant des groupements acides faibles -OH, et des groupements acides forts $-SO_3H$. On l'utilise (FLETCHER (41) sous sa forme Na^+ après lui avoir fait subir plusieurs cycles de régénération alcaline et acide.
Le liquide étudié ajusté à pH acide est agité pendant 2 heures avec une suspension de la résine, à la température d'un bain de glace. La désorption, réalisée à la température du laboratoire avec une solution d'alcool éthylique ammoniacal, est poursuivie pendant deux heures.
Dans les meilleurs conditions, on arrive à récupérer par cette méthode 60 % de l'iode organique présent.

Les résines DOWEX ont fait l'objet de la part de BLANQUET et de ses Collaborateurs (13), d'intéressantes études.
Le squelette hydrocarboné de ces résines est constitué de polystyrène sur lequel sont fixés, à des taux variables, des molécules de divinylbenzène. (Ce taux est indiqué dans l'immatriculation du produit : par exemple dans le Dowex 1 x 2 il y a 2 % de divinylbenzène).

Ce taux est important à considérer car il tient sous sa dépendance la taille et le nombre des pores et conditionne ainsi la capacité d'échange de la résine.
Pour les composés iodés qui possèdent des molécules relativement grosses, on utilise des résines à taux faible en divinylbenzène donc à pores assez lâches.
La grosseur des grains exprimée en mesh joue aussi un rôle important dans la capacité d'adsorption de la résine puisque plus les grains sont fins, plus la surface de contact résine-solution est étendue.
Pour les résines DOWEX I et 2, les groupes échangeurs sont des fonctions ammonium quaternaire.



DOWEX 1



DOWEX 2

C'est l'ion électronégatif lié par électrovalence avec l'azote positif qui s'échange contre un autre anion dont l'affinité pour la résine est supérieure.
Ces résines présentent une grande affinité pour les composés iodés. On peut réaliser une chromatographie sur colonne par élution progressive des composés iodés :

a) soit avec un même éluant, c'est la technique de BLANQUET utilisant HCl 0,1 ou 0,2 M, ou bien la technique de MEYNIEL (88,89) avec HCl 0,2 M contenant 3,75 % de n-butanol, qui permet une meilleure définition des différents "pics" obtenus dans la représentation graphique de la radioactivité en fonction du volume d'éluant recueilli au collecteur de fractions. (Figure 6 bis).

b) soit à l'aide de tampons acétiques de pH variés, chacun éluant sélectivement un composé iodé donné (méthode de GALTON et PITT-RIVERS (46). Ces auteurs, utilisant la résine DOWEX 1 x 2 200 à 400 mesh équilibrée avec du tampon acétate à pH 5, 6 éluent sélectivement la thyréoglobuline à pH 3, 6

la MIT	pH 3
la DIT	pH 2, 2
T4 et T3	pH 1, 4

'iodure minéral est enlevé par une solution de BrNa, 3 M.

Signalons encore les propriétés de la résine DOWEX 50 qui ixe les composés iodés organiques et laisse filtrer quantitaivement les iodures minéraux, permettant ainsi une séparation lobale rapide des fractions iodées minérales et organiques.

L'échange sur résine est une méthode précieuse qui permet ar elle même la séparation chromatographique des composés odés, ou qui peut constituer une opération préparatoire, pre-ier fractionnement indispensable à l'identification ultérieure es composés iodés inconnus, par chromatographie sur papier.

- Une excellente méthode de séparation globale de l'iode rganique et de l'iode minéral dans les urines consiste à fier l'iode ionique sur une colonne de chlorure d'argent, seon la technique de FLETCHER (42).
'iodure d'argent formé, très insoluble dans l'eau (une soluion saturée d' IAg dans l'eau contient 1,5 μg d'iodure par itre) est retenu sur le sommet de la colonne.
n opérant à un pH de 8,5 en présence d'alcool, toutes condiions qui favorisent la solubilité du thyroxinate d'argent et ıtres sels d'argent susceptibles de se former avec les compoés iodés organiques, on retrouve tout l'iode organique dans 'effluent de la colonne. La séparation est excellente et donne es résultats quantitatifs. Nous donnons page 66 le protocole étaillé de cette technique que nous avons utilisée de façon ourante.

II. SEPARATION DES COMPOSES IODES PAR CHROMATOGRAPHIE SUR PAPIER.

La chromatographie sur papier a été la méthode la plus fructeuse pour la séparation fine et l'identification des composés ırqués, facilement détectés par leur radioactivité. C'est la echnique qui a permis la découverte de la triiodothyronine en 952 ainsi que les nombreux composés iodés qui proviennent du étabolisme des hormones thyroidiennes.

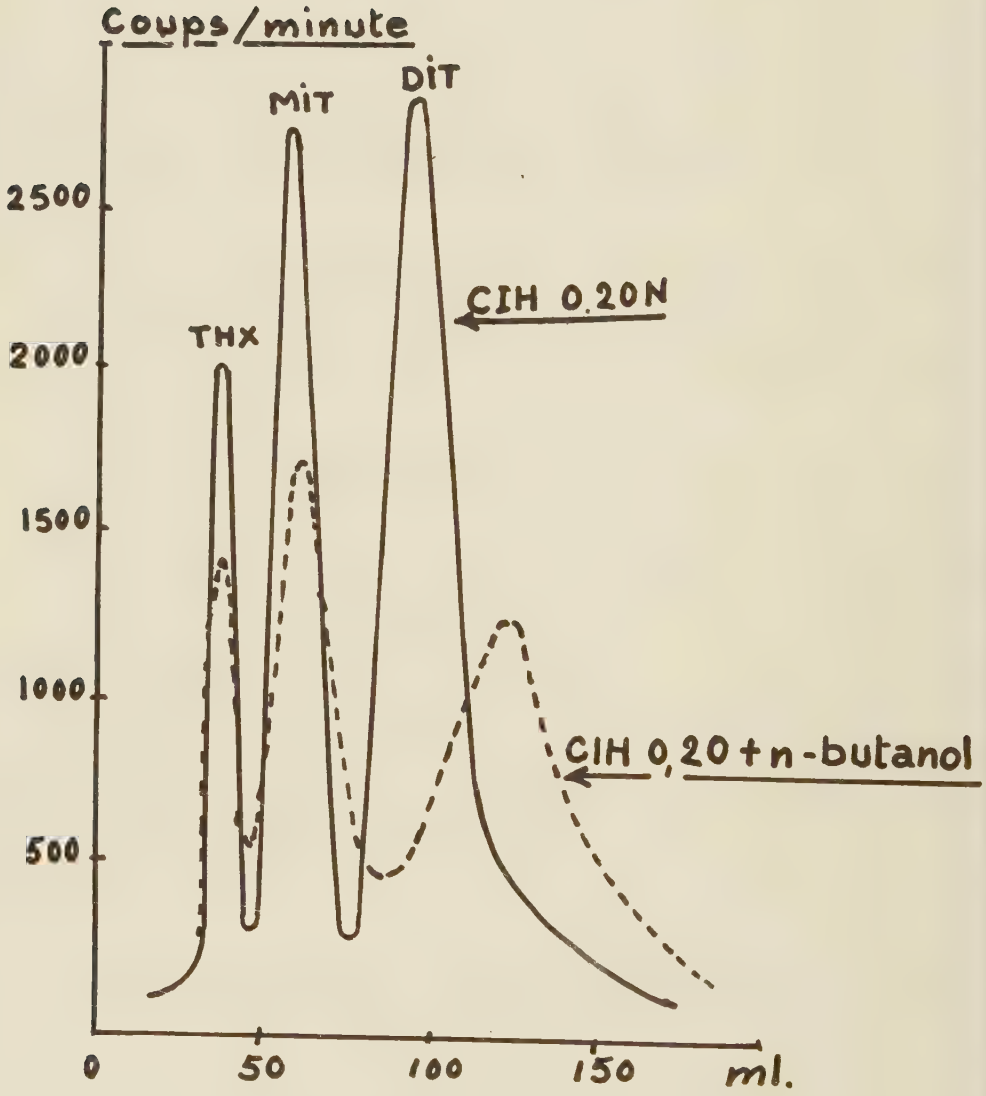


Figure 6 bis - Courbes d'élution des acides aminés iodés
Sur colonne Dowex 1 x 2 (200 - 400 mesh)
D'après MEYNIEL (88)

La réalisation d'un chromatogramme sur papier, propre à séparer les différents composés iodés présents dans le sérum et l'urine, nécessite une succession d'opérations que nous allons examiner.

a) Etalement direct du sérum ou de l'urine.

Nos moyens de détection de la radioactivité ne nous permettent pas d'effectuer un étalement direct du sérum ou de l'urine des sujets qui ont reçu une simple dose traceuse de radioiode. En utilisant un papier chromatographique épais tel que le papier WHATMAN n° 3 MM il ne nous parait guère possible d'étaler une volume de sérum supérieur à 0,02 ml par centimètre et un volume d'urine supérieur à 0,I ml par centimètre d'étalement longitudinal. Dans ces conditions, la radioactivité requise pour que la détection soit possible par nos appareils est de, environ 20 millimicrocuries par ml de sérum et de 5 millimicrocuries par ml d'urine désiodurée.

On se trouve donc dans l'obligation, le plus souvent, d'avoir recours à l'extraction des composés iodés par le butanol en milieu acide comme nous l'avons envisagé.

b) Purification de l'extrait butylique.

Si la radioactivité du sérum ou de l'urine étudiés est importante, l'extraction est opérée sur un faible volume et les impuretés entrainées sont peugénantes.

Si la radioactivité est au départ très faible, on est obligé d'extraire des volumes plus importants de sérum et d'urine. Pour le sérum, l'impureté la plus génante est constituée par des graisses dont on se débarrasse à l'éther de pétrole. Pour effectuer cette opération on dissout le résidu d'évaporation dans l'alcool méthylique saturé d' HCl 0,I M et on agite avec 3 parties d'éther de pétrole une seule fois.
La phase méthylique séparée est à nouveau évaporée à sec.

Pour les urines l'extraction d'un volume trop important donne après évaporation un résidu épais et brunâtre qui surcharge rapidement le papier au cours de l'étalement. Il nous semble que les composés iodés organiques sont solidaires de ces pigments et que les efforts en vue d'éliminer les uns éliminent en même temps les autres.
Le problème ne semble donc pas résolu de façon satisfaisante à partir des extraits butyliques des urines qui présentent une

faible radio activité iodée organique.

En résumé l'étalement chromatographique réalisé après extraction butylique donne de bons résultats sans purification de l'extrait :

a) quand le sérum possède une radioactivité supérieure à 0,001 μc par ml. L'extraction est opérée sur un volume de 1 à 3 ml suivant la radioactivité.

b) quand l'urine possède une radioactivité iodée organique supérieure à 0,001 μc par ml. L'extraction s'opère sur un volume d'urine désiodurée compris entre 1 et 10 ml suivant la radioactivité.

En dehors de ces cas, l'analyse chromatographique de sérum peut encore être essayée lorsque la radioactivité est comprise entre 0, 000 5 et 0, 001 μc par ml en opérant sur un volume de 5 à 8 ml et en pratiquant le dégraissage à l'éther de pétrole.
Pour les urines, il n'y a pas de possibilité à partir de l'extrait butylique. On doit essayer une autre méthode de séparation généralement basée sur l'adsorption des composés iodés sur une colonne de résine échangeuse d'ions.

c) Etalement de l'extrait.

L'extrait purifié ou non, évaporé à siccité est repris par quelques dixièmes de ml de butanol acide ou d'alcool éthylique-ammoniacal (éthanol absolu et ammoniaque 2 M à parties égales) et étalé sur du papier Whatman 3 MM, papier épais qui supporte sans surcharge une quantité importante de l'extrait. De part et d'autre de l'étalement de l'extrait, on dépose une microgoutte de chaque solution de composés iodés purs témoins, que l'on pourra révéler ultérieurement par une réaction chimique.

La quantité de témoin à utiliser est fonction de la technique de révélation choisie.
Pour contrôler la bonne marche du développement chromatographique et l'influence éventuelle des impuretés contenues dans l'extrait, nous déposons une petite quantité de témoins sur une portion de l'étalement de l'extrait.

d) Développement de la chromatographie.

La chromatographie est développée soit suivant la mode ascendant soit plus généralement selon le mode descendant, dans un mélange de solvants choisi avec soin en vue de la séparation désirée. Les solvants au butanol acide séparent bien les iodotyrosines, mal les iodothyronines ; au contraire les solvants au butanol alcalin séparent mieux les iodothyronines que les iodotyrosines. Dans ces derniers, les substances iodées à un seul cycle benzènique migrent avant les iodures tandis que celles qui ont deux cycles benzèniques se placent après les iodures.
Pour identifier une substance, on doit réaliser soit une chromatographie bidimensionnelle soit deux ou plusieurs chromatographies monodimensionnelles, en utilisant des solvants différents.

e) Révélation des composés iodés.

A) Mise en évidence des composés iodés radioactifs.

- Compteur automatique de chromatogrammes. (fig.7)

Une fois la bande séchée, un passeur automatique de chromatogrammes permet de mesurer la radioactivité au moyen de deux compteurs de Geiger à fenètre mince, placés de part et d'autre de la bande. La progression de la bande est discontinue, par zones de 3 ou 6 millimètres correspondant à la largeur de fenètre utile, délimitée par des caches en acier. Elle a lieu chaque fois que le nombre d'impulsions fixé à l'avance a été atteint sur la zone de lecture.

Les temps de comptage sont enregistrés. Cet appareil permet de compter environ 450 000 impulsions par minute et par microcurie de radioiode 131 placé sur une bande de papier Whatman 3 MM.
Quand l'opération de comptage est terminée, on construit le diagramme qui représente la radioactivité en fonction du Rf chromatographique. On obtient un pic pour chaque composé iodé séparé.

L'enregistrement discontinu de la radioactivité nous paraît préférable à l'enregistrement continu étant donné la faible radioactivité des diverses zones du chromatogramme obtenu à partir des extraits biologiques chez les sujets qui ont reçu des doses traceuses de radioiode.

- Autoradiographie.

On peut compléter la méthode précédente ou lui substituer la technique de l'autoradiographie qui consiste à mettre en contact étroit la bande chromatographique avec un film à rayons X, les deux étant séparés par une mince feuille de cellophane qui protège l'émulsion contre les réactions chimiques. On réalise commodément un contact satisfaisant en enfermant l'ensemble dans une cassette radiographique. Le temps de contact dépend de la radioactivité présente sur la bande ; comme elle est généralement faible avec les extraits biologiques, il faut exposer pendant une durée de 15 jours à 3 semaines.

Après développement du film, on obtient des zones de noircissement qui permettent de localiser les composés radioactifs. On peut apprécier l'importance de ces zones de façon semi quantitative en mesurant la densité optique du film en fonction du Rf.

Les clichés contenus dans ce travail utilisent l'un ou l'autre de ces procédés.

B) Révélation des témoins iodés stables.

La détection de l'ion I^- est réalisée de façon parfaite avec une solution aqueuse à 1 % de chlorure de Palladium qui permet par pulvérisation de déceler des quantités de 1 μg à 5 μg d'I^-, par la coloration marron de l'iodure de palladium formé.

Les composés iodés sont mis en évidence :

- soit par réaction à la ninhydrine, spécifique du groupement $-NH_2$, qui donne une coloration bleue violacée. On utilise une solution de ninhydrine à 0,2 % dans du butanol saturé d'acide acétique 2 M.
On peut ainsi déceler des quantités de 5 à 10 μg d'acide aminé iodé.

- soit par la réaction de diazotation de PAULY, spécifique des corps pourvus d'un hydroxyle phénolique.

On mélange à la température du bain de glace :

2 ml d'une solution d'acide sulfanilique 0,05 M dans HCl à 9 %.

2 ml d'une solution de nitrite de sodium à 4,5 %.

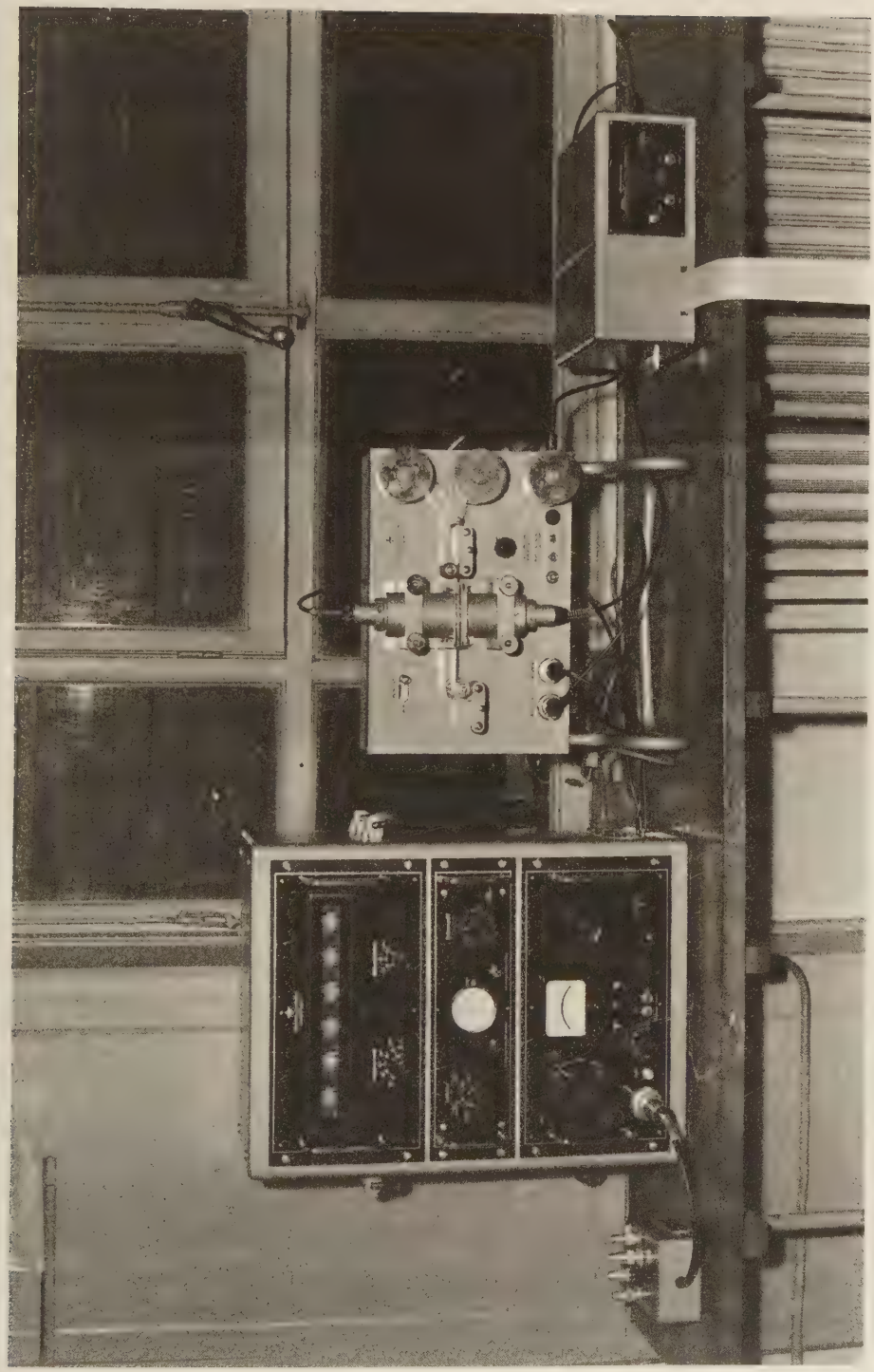


Figure 7

On complète à 50 ml avec de l'eau distillée.

On pulvérise cette solution sur la bande chromatographique. Dans un second temps, on pulvérise sur la papier humide, une solution à 5 % de Carbonate de sodium dans l'alcool éthylique à 50 %.

Les iodothyronines donnent ainsi une coloration pourpre tandis que les iodotyrosines apparaissent en orangé.
La détection nécessite des quantités de 20 à 50 μg .

- soit par la réaction de BOWDEN et MAC LAGAN (15), facile à mettre en oeuvre et beaucoup plus sensible, puisqu'elle permet de détecter 0,05 μg d'iode.
Cette réaction, donnée par tous les composés iodés, est basée sur l'action catalytique de l'iode à faible concentration sur la réduction des ions Cériques. Ce $^{++++}$ jaunes par l'acide arsénieux, en ions Céreux. Ce $^{+++}$ incolores, réaction utilisée pour le dosage de l'iode stable comme nous l'étudierons plus loin.

Cette réaction nécessite :

I) une solution d'arsenite de sodium à 5 % dans SO_4H_2, M/2

2) une solution de Sulfate Cérique pur à 1 % dans SO_4H_2

La bande chromatographique est disposée sur une feuille de papier filtre, le tout placé sur une plaque de verre. On prépare un mélange extemporané à parties égales des deux solutions précédentes. On y trempe une feuille de papier Whatman épais découpé à la taille de la bande et on l'applique sur cette dernière.

On comprime à l'aide d'une seconde plaque de verre. Sur le fond jaune apparaissent des zones de décoloration qui correspondent aux composés iodés.
On peut alors, pour rendre ces taches plus contrastées et pour stabiliser la réaction de catalyse qui a tendance à s'étendre, pulvériser sur la bande une solution d'orthophénylène diamine à 10 % dans l'acétone.
On obtient alors des taches blanches sur un fond rouge orangé.

Il est possible par l'utilisation simultanée de plusieurs de ces techniques de détection pratiquées sur des portions

de la même bande chromatographique, de lever toute ambiguité sur la position des différents témoins iodés ajoutés.

Nous avons réuni dans le tableau suivant les Rf obtenus à partir de différents systèmes de solvants, pour les composés iodés de structure connue. (Tableau 5).

Les causes d'erreur de la méthode de chromatographie sur papier sont les suivantes :

1) désioduration des composés iodés, surtout en milieu alcalin,
2) désioduration et altération des composés iodés lors de l'évaporation de l'extrait,
3) production d'artéfacts sur le chromatogramme,
4) adsorption des composés iodés sur les pigments et les graisses,
5) trainées et mauvaise séparation des composés sur le papier lorsque l'extrait contient trop d'impuretés.

A l'heure actuelle, les efforts doivent porter dans les directions suivantes :

- utilisation de dispositif de comptage à faible mouvement propre.
- meilleure purification de l'extrait butylique ou utilisation préparatoire de l'adsorption sur résine échangeuse d'ions.

-:-:-:-:-:-:-

TABLEAU 5 Rf chromatographiques obtenus dans différents solvants

	Butanol Dioxane Ammoniaque 2 M		Butanol Ammoniaque 2 M			Butanol CH3COOH 2 M			Alcool amylique tertiaire Ammoniaque 2 M			Butanol Pentanol Ammoniaque 2 M		Collidine aqueuse Ammoniaque		CH3OH CH3COONH4 0,2 M
Auteurs	(19)	(50)	(19)	(50)	(116)	(19)	(51)	(110)	(19)	(116)	(48)	(19)	(51)	(51)	(110)	(122)
Tyrosine		0,12					0,50						0,20	0,25		0,60
M I T	0,28	0,17	0,17	0,13		0,54	0,57	0,43	0,14		0,10	0,05	0,20	0,28	0,30	0,45
D I T	0,16	0,11	0,05	0,08		0,84	0,70	0,59			0,10		0,20	0,11	0,22	0,35
D I P L	0,20		0,08			0,95			0,06			0,03				
D I P P	0,82					0,90								0,95		
I^-	0,41	0,40	0,29	0,37	0,31	0,15	0,27	0,21	0,20	0,18	0,20	0,16		0,90	0,70	0,68
I^2		0,40					1				0					
Thyronine													0,28			
T_4	0,61	0,45	0,62	0,58	0,48		0,88	0,86	0,45	0,28	0,34	0,64	0,41	0,45	0,50	0
$T_3$3.5.3'	0,78	0,65	0,75	0,70	0,65		0,91	0,83	0,66	0,46	0,54	0,73	[illegible]	0,70	0,50	0
$T_3$3.3'5'	0,53								0,45			0,60				

	(19	(50)	(19)	(50)	(116)	(19)	(51)	(110)	(19)	(116)	(48)	(19)	(51)	(51)	(110)	(122)
T_4 Ac	0,69		0,69		0,66				0,84	0,40		0,65				
T_3 Ac	0,82		0,78		0,75				0,72	0,55		0,80				
T_4 glycuroconjugé		0,33					0,45							0,20		
T_3 glycuroconjugé					0,12									0,28		
T_4 pyruvique							0,56							0,48		
T_3 pyruvique							0,58							0,50		
ST_3 sulfoconjugé					0,20			0,09		0,26					0,65	0,50
T_2 3.3'	0,60	0,60			0,51		0,85	0,80	0,75	0,36	0,58	0,69	0,63		0,65	0,23
T_2 3.5	0,85								0,90			0,68				

Chapitre III

ETUDE ANALYTIQUE DE LA THYREOGLOBULINE HUMAINE

Il peut être du plus grand intérêt de pratiquer l'analyse d'un fragment thyroïdien prélevé par biopsie. Cette étude permet de reconnaître la possibilité pour l'iode de subir des liaisons organiques et de suivre le processus d'intégration des molécules iodées dans la thyreoglobuline, en un mot de vérifier les étapes de l'hormonosynthèse, et le caractère normal ou non de la thyreoglobuline.

On doit d'abord isoler la thyreoglobuline présente dans la pièce opératoire. Les fragments thyroïdiens sont congelés et débités en coupes fines.
On les extrait par trois fois leur poids de solution physiologique à la température de 4°.
On laisse en contact en agitant fréquemment pendant une durée de 18 heures (méthode de ROCHE, MICHEL et coll. (117).

La courbe de solubilité est établie à partir de l'extrait brut obtenu, en relarguant progressivement la protéine par des concentrations croissantes d'une solution de $SO_4 (NH_4)^2$.
On peut suivre la solubilité soit par le dosage de l'azote total dans le surnageant, soit par la mesure de la radioactivité quand l'opération est réalisée 48 heures après l'administration d'une dose traceuse de radioiode.
Cette courbe, chez le sujet normal, montre un commencement de précipitation vers une concentration de 40 % de la saturation en sulfate d'ammonium et une précipitation totale pour une concentration de 48 % de la saturation.

L'isolement et l'identification des acides aminés iodés constitutifs de la thyreoglobuline peuvent être entrepris par hydrolyse de la thyreoglobuline ainsi obtenue et libérée de ses sels par dialyse. L'hydrolyse enzymatique suit une double voie : d'abord action de la trypsine à pH 8,4 pendant 24 heures à 37°, puis sur l'hydrolysat précédent dont le pH est porté à 5, action de la papaine pendant 24 heures à 37°.
Cette double hydrolyse libère la majeure partie des composés organiques iodés et respecte l'intégrité des constituants mi-

en liberté. Leur identification s'effectue par voie chromatographique à partir de l'extrait butylique du protéolysat.

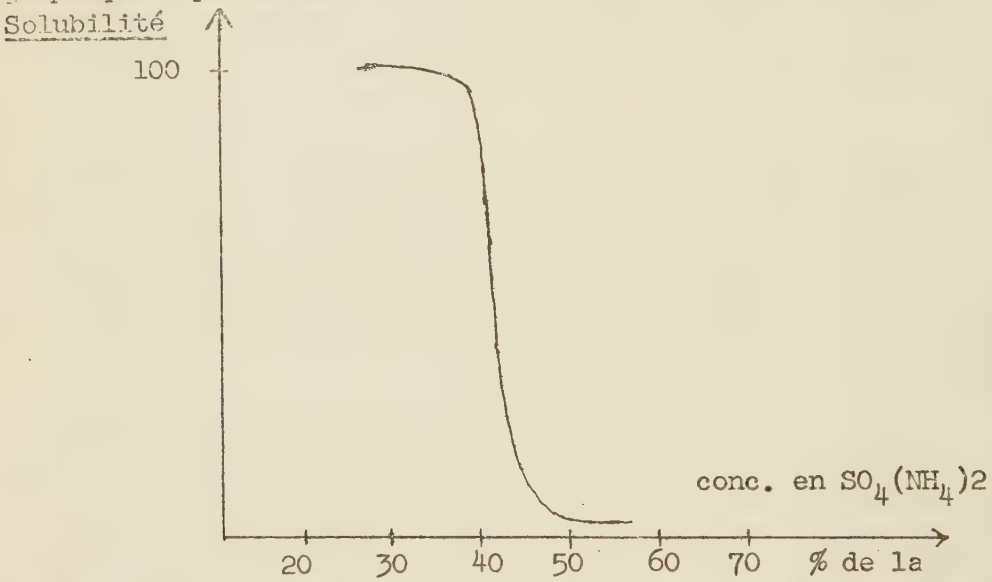


Figure 8 : Courbe de solubilité de la thyréoglobuline normale. (d'après ROCHE et MICHEL, 117, 125).

L'investigation sur les propriétés de la thyreoglobuline peut comporter le dosage de sa teneur en iode stable. On pratique le dosage de l'iode stable total sur une partie aliquote de la thyreoglobuline obtenue ou plus simplement sur un fragment de tissu thyroïdien brut, après minéralisation par fusion alcaline ou par calcination en milieu alcalin. Le dosage hormonal (T4 et T3) est réalisé à partir de l'hydrolysat après avoir éliminé l'iode minéral et les iodotyrosines par lavage avec une solution alcaline. Ce dosage qui utilise la propriété de l'iode d'être un catalyseur d'oxydoréduction, sera décrit à propos de l'évaluation de l'iodémie proteique stable.

Les résultats obtenus sur la thyreoglobuline humaine de l'individu euthyroïdien sont très peu nombreux par suite de la rareté du prélèvement.

Sur la thyreoglobuline de chien, ROCHE, MICHEL et coll. (107) ont retrouvé 93 % de la radioactivité intrathyroïdienne après hydrolyse trypsique, répartis de la façon suivante :

DIT	33 %
MIT	33 %
T 4	27 %

Il semble que chez l'homme, plus de 15 % de l'iode intra-thyroïdien doivent se trouver sous forme d'iodothyronines (79) et que la teneur en iode de la thyreoglobuline extraite par le serum physiologique soit supérieur à 0,20 % du poids de la glande.

Il est à remarquer qu'en dehors de la thyreoglobuline, ROBBINS et ses coll. (105) ont caractérisé deux types d'iodo-protéines, présentes aussi bien chez l'euthroïdien que chez le malade. L'une n'est pas extractible par le sérum physiologique, tandis que l'autre y est soluble, mais se différencie de la thyreoglobuline par des propriétés physicochimiques particulières. Cette dernière fraction qui peut être importante chez des patients atteints de dysfonctionnement thyroïdien, ne constitue qu'une faible proportion (de 1 à 7 %) de l'iode organique que l'on peut extraire par la solution physiologique.

-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre IV

ETUDE ANALYTIQUE DES COMPOSES IODES DU SERUM HUMAIN

A) SEPARATION QUANTITATIVE DES COMPOSES IODES SERIQUES.

L'iode hormonal subit de la part des protéines sanguines, des liaisons d'adsorption.
En isolant les protéines du sérum, on sépare par la même occasion l'iode hormonal de l'iode qui est présent à l'état ionique.

1) Séparation globale de l'iode lié aux protéines (PBI)

La séparation globale des protéines permet d'apprécier le PBI (protein bound iodine) ou iode lié aux protéines.
Elle peut être réalisée par des méthodes physiques telles que

- la dialyse (93) qui est longue à mettre en oeuvre et par là, impropre à la pratique routinière de cette détermination.

- l'électrodialyse (41) qui présente les inconvénients dus à l'oxydation anodique de l'iode minéral.

Aux précédentes techniques, on préfère les techniques de précipitation chimique des protéines.

Ont été utilisées :

- la précipitation par coagulation sous l'effet de la chaleur en milieu acétique (8).

- la précipitation par l'acétone glaciale (128,28)

- la précipitation par l'alcool (132).

- la précipitation par l'hydroxyde de zinc (Méthode de SOMOGYL 133)

- la précipitation par l'acide trichloracétique.

La précipitation par les réactifs polaires comme l'alcool est à rejeter. Le réactif, nous l'avons vu, rompt la liaison d'adsorption et libère les molécules iodées organiques qui se retrouvent dans le surnageant.
Les techniques actuellement les plus utilisées dans la détermination du PBI par précipitation chimique sont la méthode de SOMOGYI à l'hydroxyde de zinc et la méthode à l'acide trichloracétique à 10 %.

Un point reste à préciser : quelle est la nature de l'azote précipité par les méthode chimiques de déprotéinisation ?

On peut en effet distinguer dans le sérum, l'azote protéique de l'azote non protéique constitué par les polypeptides, les acides aminés, l'acide urique, la créatine et les bases puriques.

Les réactifs déféquants se distinguent par leurs propriétés de précipiter ou non, à côté de l'azote protéique, une fraction plus ou moins importante de l'azote non protéique.
Les précipitations par l'hydroxyde de zinc et par l'acide trichloracétique sont différentes à cet égard.
L'acide trichloracétique est un déféquant beaucoup moins complet que l'hydroxyde de zinc. En particulier, il ne précipite pas les polypeptides.
Au contraire, l'hydroxyde de zinc précipite, à côté des protéines, les polypeptides (même les plus petits comme le glutathion), l'acide urique, la créatine etc... (AVENTURIER, 5).

Nos expériences (voir page .) nous ont montré qu'une proportion notable de diiodotyrosine se trouve précipitée avec les protéines par l'hydroxyde de zinc, chez des sujets humains qui ont reçu une injection intraveineuse de DIT marquée.

De leur côté, TONG et ses coll. (148) évaluent à 66 % la quantité de DIT, présente dans un plasma de rat, qui est précipitée avec les protéines par le réactif de SOMOGYI alors que l'acide trichloracétique n'en précipite que 5 %.

La question peut revêtir une importance particulière dans les cas où l'affection pathologique de la glande thyroïde aboutit à la présence dans le sang de composés iodés sans action

physiologique (iodotyrosines et polypeptides iodés).

Nous donnons la préférence à l'usage de l'hydroxyde de zinc comme réactif déféquant. Il nous permet de précipiter la totalité de l'iode organique présent dans le sérum à l'exclusion d'une petite proportion des iodotyrosines qui peuvent apparaître dans certains cas pathologiques.

Une fois cet iode organique précipité, il sera facile d'en contrôler la fraction hormonale (T4 et T3) en jouant sur les propriétés de solubilité que nous avons évoquées.

2) L'iode organique insoluble dans le butanol.

Pour évaluer l'importance de la quantité d'iode organique sérique insoluble dans le butanol, dont la signification physiopathologique est importante, il faut associer à la précipitation par l'hydroxyde de zinc, l'étude de la solubilité des composés iodés dans le butanol. Nous avons vu que la thyroxine et la triiodothyronine normalement seules présentes dans le sang en fait d'iode organique, sont bien solubles dans le butanol, dans les conditions envisagées.

Au contraire, les composés iodés non hormonaux, de nature protéique ou polypeptidique, y sont insolubles.
En effectuant l'extraction par le butanol des composés iodés présents dans le précipité zincique, on doit donc en extraire la majeure partie de l'iode soluble dans le butanol. C'est en opérant ainsi qu'à partir du PBI on obtient le BEI (butanol extractible iodine).

Lorsque des protéines ou des polypeptides iodés anormaux sont présents, ils précipitent avec le PBI, mais ne sont pas extraits par le butanol.
La différence PBI-BEI permet d'évaluer l'importance quantitative de l'iode organique non hormonal et la quantité exacte d'iode organique à action hormonale (après élimination des iodotyrosines éventuellement présentes).
Cette dernière notion, issue du PBI seul, conduirait à une interprétation erronée dans les cas pathologiques envisagés.

La constitution en composés iodés des fractions insolubles dans le butanol peut être éventuellement élucidée en comparant les résultats de l'extraction butylique avant et après hydrolyse enzymatique et en utilisant la méthode chromato-

graphique pour l'identification des constituants iodés.

3) Protocole d'étude.

A) Détermination du PBI et du BEI radioactif.

- Etude des fractions iodées du sérum.

a) Mesurer au compteur Puits l'activité totale de 1ml de sérum

b) Fractionner l'iode protéique constitué par les composés iodés liés aux protéines seriques, de l'iode minéral formé d'iodures.

1) - Précipitation des protéines suivant la méthode de SOMOGYI

- précipiter l'iode protéique par l'hydroxyde de zinc

1 cm3 de sérum

8 cm3 Zn SO4 1,25 %

1 cm3 Na OH 0,75 M

- agiter avec un petit agitateur de verre
- laisser reposer 30 mn en agitant de temps en temps
- centrifuger
- décanter en recueillant le surnageant dans un tube contenant 1 cm3 de KI 0,1 %

- Effectuer sur le précipité protéique obtenu 3 lavages très soigneux à l'eau bidistillée en recueillant chaque fois le surnageant après centrifugation.
- Mesurer l'activité du précipité au compteur (PBI 131) (étudier ensuite sur ce précipité l'extraction par le butanol)

2) - Précipitation de l'iode minéral par le nitrate d'Argent en milieu acide.

- Précipiter l'iode minéral en ajoutant aux surnageants réunis

1 cm3 NO3 Ag 2 %

0,4 cm3 NO3 H

- Après centrifugation mesurer l'activité du précipité minéral
- Effectuer les calculs en ramenant toutes les mesures à l'heure d'ingestion de l'iode radio-actif.

ACTIVITE PROTEIQUE/ ml + ACTIVITE MINERALE/ml = ACTIVITE TOTALE/ml

Etude de la fraction iodée organique extractible par le butanol.

L'extraction par le butanol de la fraction organique iodée s'effectue à partir de la fraction protéique du sérum.

1 - Fraction non extractible

- Dissoudre le précipité de protéines dans 1 cm3 de HCl M/10
- Ajouter 4 cm3 d'alcool butylique, agiter avec un mince agitateur de verre, on obtient un précipité blanc.
- Laisser reposer environ 30 mn en remuant de temps en temps.
- Centrifuger.

- Décanter en ayant soin de recueillir le surnageant dans une éprouvette graduée.

- Effectuer deux autres extractions similaires (le surnageant étant recueilli chaque fois dans l'éprouvette).

- Mesurer l'activité du précipité (fraction non extractible). S'il existe une activité importante dans cette fraction effectuer une ou plusieurs extractions butyliques jusqu'à activité constante. Vérifier qu'elles soient effectuées en milieu acide à pH 1-2.

2 - Fraction extractible.

- Mesurer avec précision le volume extrait dans l'éprou-

vette graduée.

- Prélever 1 cm3 de ce surnageant, en mesurer l'activité au compteur. En déduire l'activité totale de l'extrait.

- Faire les calculs en tenant compte du coefficient de décroissance de l'iode.

En déduire le pourcentage d'iode protéique soluble dans le butanol (BEI 131).

B) Détermination du PBI et du BEI stables.

Principe du dosage de l'iode stable.

La méthode est basée, comme pour la technique de détection de l'iode de BOWDEN et MAC LAGAN, sur l'action catalytique de l'iode, à faible concentration, sur la vitesse de la réaction d'oxydo réduction qui transforme les ions cériques jaunes (oxydant) en ions céreux incolores sous l'action réductrice de l'anhydride arsenieux.

réaction globale :

$$2\ Ce^{++++} + As^{+++} + H2O \longrightarrow 2\ Ce^{+++} + As^{+++++} + 2\ H^{+}$$

réaction catalysée :

$$2\ Ce^{++++} + 2\ I^{-} \longrightarrow 2\ Ce^{+++} + I\ 2$$

$$AsO_3^{---} + I\ 2 + H2O \longrightarrow AsO4^{---} + 2H^{+} + 2\ I^{-}$$

La réaction très lente en absence de catalyseur, est accélérée par des petites quantités d'iode, comme l'avaient montré VILLARD et YOUND (153), en 1928.
La méthode a été appliquée en 1934 au microdosage de l'iode par SANDELL et KOLTHOFF (130).

La vitesse de la réaction est proportionnelle à la concentration de l'iode présent (CHANEY (22). Elle peut s'exprimer par la relation :

$$(1) \qquad v = \frac{d\ (Ce^{++++})}{dt} = -k\ (I^{-})\ \ (Ce^{++++})$$

(I^-) représente la concentration en iodure

k est une constante.

En désignant par C_o la concentration en sulfate cérique au temps 0, et par C_t la concentration au temps t, on a, en intégrant et en passant aux logarithmes décimaux :

$$(2) \qquad \log \frac{C_o}{C_t} = k\,(I^-)\,t$$

$$(3) \quad \text{et} \quad (I-) = \frac{1}{kt} \qquad \log \frac{C_o}{C_t}$$

Le dosage sera donc réalisé en mesurant les variations de la concentration en sulfate cérique en fonction du temps. L'effet catalytique se traduisant par une décoloration progressive de la solution jaune orangée cérique, la détermination de la concentration se fera par la mesure photo électrique de la densité optique de la solution pour la longueur d'onde de 440 mμ

LACHIVER et LELOUP (72) ont en effet montré qu'à 440 mμ , le logarithme de la densité optique est une fonction linéaire du logarithme de la concentration en sel cérique. Si D_o et D_t sont les densités optiques aux temps 0 et T, on obtient :

$$(4) \qquad \log \frac{C_o}{C} = A \log \frac{D_o}{D_t}$$

en remplaçant $\log \frac{C_o}{C}$ par la valeur trouvée (2), on a :

$$(5) \qquad A \log \frac{D_o}{D_t} = k\,(I^-)\,t$$

De cette équation, il apparaît que, A et K étant constantes (température constante) pour une concentration donnée en I^-, la densité optique du sulfate cérique est une fonction exponentielle décroissante du temps.

On peut suivre par des mesures électrophotométriques répétées cette diminution de la densité optique en fonction du temps. Les courbes d'étalonnage log D = f (t) constituent un faisceau de droites descendantes, issues de la même origine. Leur pente est d'autant plus accentuée que la concentration C en iodure est plus élevée. (figure 9)

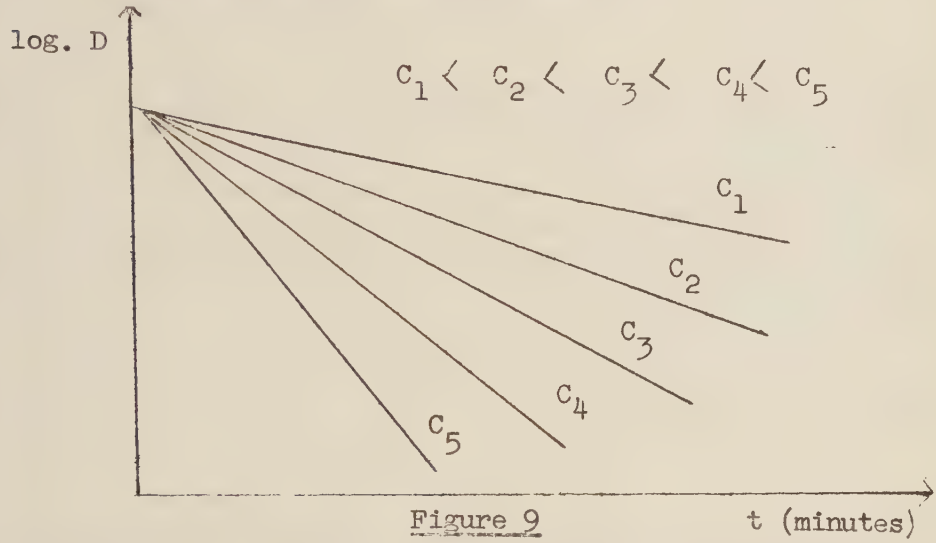


Figure 9

La constante de vitesse varie avec la température, d'où la nécessité d'opérer à température constante.
La présence de composés étrangers tels que Hg, Pb, CN^-, SCN^-, Cl^-, etc... influence aussi la vitesse de réaction. Il faut opérer avec des réactifs chimiquement très purs.

Application au dosage de l'iodémie protéique stable (PBI 127).

Ce dosage est pratiqué à partir d'un prélèvement sanguin réalisé avec un matériel préalablement purifié par lavage soigneux, après action du mélange sulfochromique, par l'eau permutée bouillante. Ce matériel est consacré à ce dosage et ne doit servir qu'à cet usage. En effet, l'ennemie de cette détermination est la contamination possible par des traces d'iode ou d'éléments étrangers. La prise de sang doit s'effectuer dans de bonnes conditions, en proscrivant naturellement l'usage d'alcool iodé comme antiseptique.
On veut doser l'iode lié aux protéines du sérum.

- La première opération consiste à précipiter l'iode organique lié aux protéines sériques.

L'hydroxyde de zinc est généralement utilisé comme déféquant, selon le procédé de SOMOGYI.
On traite Iml de sérum par : 8 ml de SO_4ZN à 1,25 %
1 ml de NaOH 0,75 M

La précipitation est faite dans un tube à centrifuger en verre pyrex.
On laisse en repos 30 minutes en agitant de temps en temps à l'aide d'un petit agitateur de verre. Après quoi, on centrifuge. Le surnageant est rejeté. Le précipité protéique est lavé soigneusement à 3 reprises à l'eau bidistillée ou permutée, en éliminant chaque fois le surnageant après centrifugation.

- La deuxième opération est la minéralisation du précipité protéique ainsi obtenu.

On peut utiliser deux techniques différentes :

1) minéralisation par voie humide qui consiste en une oxydation chromique en milieu sulfurique CHANEY (22), LACHIVER et LELOUP (72)

2) minéralisation par voie sèche qui consiste en une calcination au four à moufle en milieu alcalin. BARKER (7).

Dans notre laboratoire, nous utilisons cette seconde méthode. Pour procéder à la minéralisation, la succession des opérations est la suivante :

Le précipité est additionné de 1 ml de CO_3Na_2 2M dans lequel il est homogénéisé par agitation ;

On laisse dessécher pendant une nuit à l'étude à 90°. On calcine ensuite pendant 2 h 30 à 600° + 25°.
Le résidu de calcination est dissout dans HCl 2M (2,5 ml). Le volume est complété à 7 ml, volume qui permet de faire deux déterminations spectrophotométriques. On réalise parallèlement un blanc constitué par le précipité d'hydroxyde de zinc seul, traité dans les mêmes conditions.

La détermination colorimètrique de l'iode minéral ainsi formé, se fait sur une solution acide des cendres de protéines, après sédimentation du résidu charbonneux.

- La technique spectrophotométrique.

Réactifs utilisés

Une solution d'acide arsenieux 0,05 M dans $SO_4 H_2$ 1,25 M

Une solution de sulfate cérique 0,025 M dans $SO_4 H_2$ 1,75 M.

Pour préparer ces solutions, on part de produits très purs. Néanmoins il est essentiel de repurifier les acides ; HCl 2M utilisé pour la précipitation est purifié par chauffage au bain marie bouillant pendant 6 heures ; $SO_4 H_2$ est repurifié par une ébullition de 2 heures en présence d'une petite proportion d'HCl pur (1 %)

Mode opératoire

On porte dans la cellule de mesure :
3 ml de la solution acide de cendres de protéines.
0,3 ml de la solution d'acides arsenieux.

Repos pour équilibration thermique pendant un minimum de 2 heures à 28°,5.

On ajoute alors 0,3 ml de la solution cérique cependant que le chronomètre est déclanché.

On fait des lectures de densité optique au spectrophotomètre de BECKMAN, au bout de 1, 4, 6, 8, 10 minutes en opérant à 440 mμ
A l'aide de ces mesures, on dresse sur papier semi-logarithmique la droite D = f (t) en portant D en valeurs logarithmiques.

On se reporte alors aux courbes d'étalonnages qui donnent directement la concentration en I^- en fonction de la densité optique pour 5, 10 et 15 minutes. (ces courbes ont été établies à partir des droites log D = f (t) obtenues pour des concentrations différentes en I^-). (fig. 10)

Les trois valeurs de D doivent se situer sur une droite verticale et déterminent un chiffre qui correspond à la concentration en I^- par ml de mélange réactionnel, soit P.

Si R est le volume de solution acide provenant de la minéralisation, on aura :

$$\frac{P \times 3{,}6 \times R}{3} = Q \ \mu g \quad I^{127} \text{ dans la prise d'essai.}$$

La correction due au blanc est appréciée de la même façon.

$$\frac{P \times 3{,}6 \times R'}{3} = Q' \ \mu g \quad I^{127}$$

La quantité de PBI^{127} pour 100 ml de sérum est donnée par :

$$PBI^{127} = (Q - Q') \times 100 \ \mu g$$

4) Résultats obtenus à partir du sérum du sujet euthyroïdien

a) Mesures se rapportant à l'iode 131.

La mesure de la radioactivité totale du sérum (R T S) de la 24e heure après l'administration de la dose doit être inférieure à 0,50 % de la dose traçeuse administrée, par litre de sérum.

L'index de conversion est l'expression du rapport

$$\frac{\text{Iode organique 131 (\% de la dose/litre de sérum)}}{\text{Iode total 131 (id)}}$$

Il doit être inférieur à 0,50 à la 24e heure après la dose. Il revient au même de dire que le PBI 131 ou pourcentage d'iode protéique sérique marqué doit être inférieur à 50 %, dans le sérum de la 24e heure.

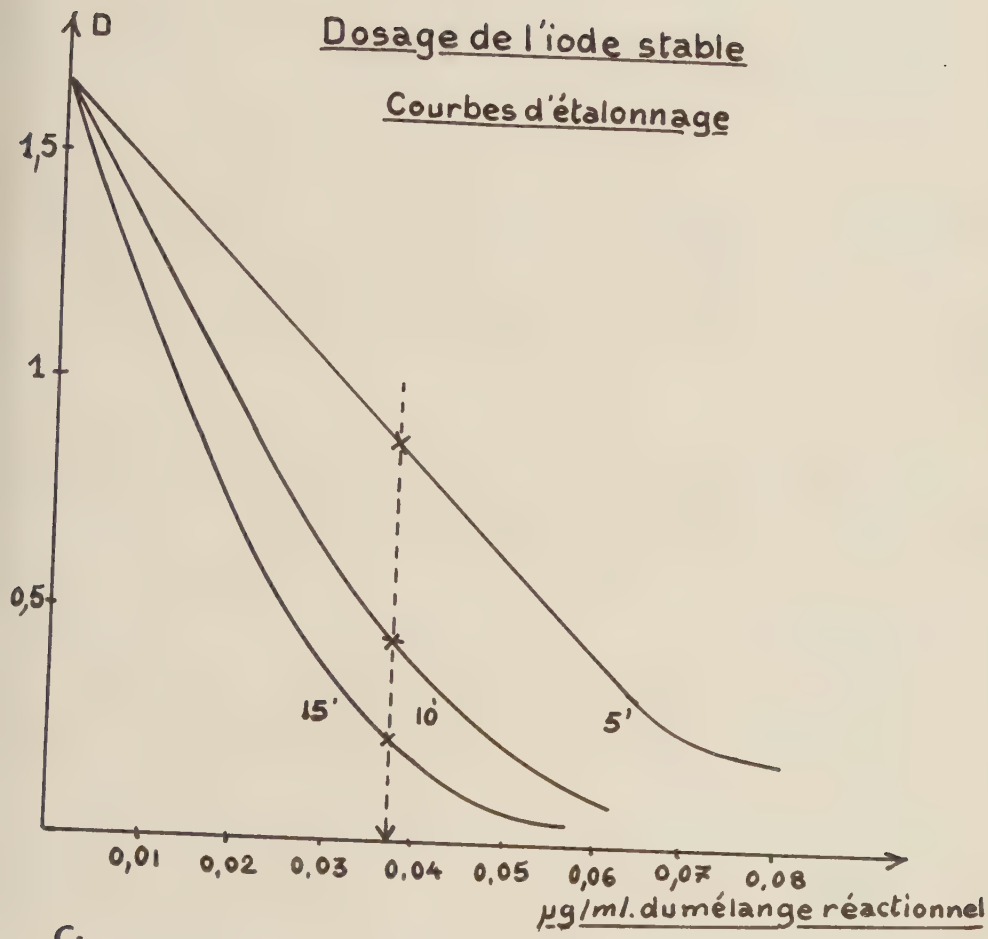

Dosage de l'iode stable
Courbes d'étalonnage
D
1,5
1
0,5
15'
10'
5'
0,01
0,02
0,03
0,04
0,05
0,06
0,07
0,08
µg/ml. du mélange réactionnel

figure 10

L'indice hormonal est le produit de la radioactivité totale du sérum et du pourcentage de celle-ci présente sous forme organique.

Indice hormonal = RTS x PBI 131

Chez le sujet euthyroïdien, l'indice hormonal doit être inférieur ou égal à 0,05 % de la dose par litre de sérum dans le sérum de la 24e heure.

Si la dénomination d'indice hormonal semble valable chez le sujet euthyroïdien, il n'en va pas de même chez l'individu qui présente une fraction notable de l'iode sérique sous une forme non hormonale. Pour cette raison nous substituerons à l'appellation d'indice hormonal, celle d'indice organique global ou pourcentage de la dose traçeuse présente par litre de sérum sous forme d'iode organique. (PBI 131 % de la dose par litre de sérum)

Nous réserverons le terme d'indice hormonal vrai au produit de la radioactivité totale du sérum par le pourcentage de celle-ci qui est présente sous forme organique extractible par le butanol. (BEI 131 % de la dose par litre de sérum).

BEI 131 % de la dose par litre de sérum = RTS x BEI 131.

L'importance de la fraction insoluble dans le butanol est donnée par la différence entre le PBI et le BEI 131 exprimés en pourcentage de la dose traçeuse administrée par litre de sérum, nous appelerons cette fraction, indice organique inextractible.

Chez le sujet euthyroïdien, on admet comme normal les valeurs du BEI 131 supérieures ou égales à 4/5 du PBI 131, dans le sérum de la 24e heure. Autrement dit, le butanol doit solubiliser dans les conditions indiquées au moins 80 % du PBI.

On peut résumer dans le tableau suivant les résultats normaux obtenus sur le sérum de la 24e heure après la dose, chez le sujet euthyroïdien :

A = PBI ‡3‡ % de l'activité du sérum	B = RTS % de la dose/ litre	Indice organique global A × B	Indice Hormonal vrai	Indice organique inextractible
≤ 50	≤ 0,50	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,05

b) Mesures se rapportant à l'iode 127.

L'iodémie protidique stable des sujets normaux constitués par un groupe de 30 soldats du contingent a donné les résultats suivants déjà publiés (12) :

Moyenne = 7,6 µg / 100 ml de serum
Ecart type = 1,2 µg.

Le tableau suivant donne les résultats du dosage de l'iode protéique stable sérique, chez les personnes attachées au laboratoire de physique considérées comme sujets normaux. (examen effectué en avril 1960). Les dosages sont faits en double exemplaire.

Désignation	I 127/ ml de sérum avant correction µg	Blanc µg	I 127/100 ml de sérum µg
Mme P.	0,160 0,164	0,084	7,8
Mle M.P.	0,149 0,155	0,069	8,3
Mle A.M.	0,156 0,160	0,086	7,2
Mle A.P.	0,186 0,184	0,104	8,1
Mr. G.	0,158 0,168	0,081	8,2
Mr. V.	0,198 0,185	0,116	7,5
Mr. M.	0,170 0,166	0,118	5,0
Mr. P.	0,195 0,200	0,105	9,2

TABLEAU 7

Ces résultats sont en parfait accord avec les précédents malgré la population réduite étudiée. Ils nous conduisent à admettre comme valeur normale du PBI stable, toute valeur comprise entre 5,2 et 10 μg pour 100 ml de sérum, en choisissant un intervalle de sécurité de 95 %.

Il est à remarquer que nos résultats se trouvent un peu décalés par rapport à ceux que l'on enregistre dans d'autre laboratoires utilisant une méthode identique.

Il est en effet fréquent de trouver des valeurs normales comprises entre 3,5 et 7,5 μg pour 100 ml de sérum.

On remarque dans le tableau 7, les variations souvent marquées dans la valeur du blanc, alors que la même détermination faite en double exemplaire sur un même sérum donne des chiffres très voisins. Cette observations démontre l'importance primordiale à accorder au blanc, malgré la purification des réactifs.

Comme nous l'avons fait pour l'iode radioactif, il serait intéressant de tenir compte de la qualité de l'iode organique stable qui est dosée par cette méthode, et de pouvoir faire la distinction entre l'iode hormonal stable et l'iode organique dénué d'activité physiologique.
Les résultats que nous avons obtenus dans l'estimation du BEI stable ne nous ont pas jusqu'ici donné satisfaction, fait qui contraste avec la bonne marche du dosage de l'iodémie protéique stable.

B) SEPARATION QUALITATIVE DES CONSTITUANTS IODES DU SERUM HUMAIN

La séparation qualitative des composés iodés sériques s'effectue par chromatographie sur papier après extraction butylique.
Les détails pratiques concernant cette technique ont été passés en revue au Chapitre II. Nous ne donnerons ici que le protocole général d'étude et les résultats obtenus chez l'individu euthyroïdien.

1) Protocole d'étude

- 2 ml de sérum, ajustés à pH 2 avec HCl M, sont extraits à 4 reprises par le n-butanol, 3 fois avec 3 volumes soient ici 6 ml de n butanol et une fois avec 1 volume soient 2 ml de n butanol. Chaque fois on agite pendant 10 minutes.
- Les extraits réunis (20 ml) sont neutralisés par une solution alcoolo-ammoniacale (alcool éthylique absolu et NH_4OH 2M à parties égales).
- On évapore sous pression réduite jusqu'à siccité sans dépasser la température de 50°.
- Le résidu d'évaporation, repris par 0,2 ml de n butanol acide est étalé sur une bande de papier chromatographique Whatman 3MM en même temps que les témoins stables (I-, T4, T3, DIT etc...) dont la quantité est déterminée en fonction de la technique de révélation choisie. On réalise ainsi 2 chromatographies monodimensionnelles, l'une dans le solvant Butanol-Dioxane-Ammoniaque 2M (4-1-5 en volumes), l'autre dans le solvant butanol saturé d'acide acétique 2M. Lorsque la radioactivité est faible, il est nécessaire d'extraire un volume de sérum plus important et de priver l'extrait des lipides en effectuant un dégraissage à l'éther de pétrole comme nous l'avons indiqué (page 37).

2) Résultats obtenus chez l'individu normal

Les résultats montrent que l'iode organique du sérum de sujet euthyroïdien, 24 heures ou 48 heures après l'administration de la dose traçeuse, est constitué essentiellement par de la thyroxine. On trouve parfois des traces de triiodothyronine, mais jamais d'iodotyrosines marquées dans le sérum de sujet normal. (Figure 11)

C) SEPARATION DES CONSTITUANTS PROTEIQUES QUI FIXENT L'IODE ORGANIQUE CIRCULANT : LES PROTEINES VECTRICES.

ROBBINS et RALL ont évalué à 0,06 % la quantité de thyroxine qui existe à l'état libre dans le sérum par rapport à la quantité totale de thyroxine présente. L'essentiel de l'hormone thyroïdienne circulante se trouve donc liée à des protéines sériques. L'étude de cette liaison est importante pour comprendre le mécanisme du transport des hormones thyroïdiennes vers les tissus et pour l'interprétation des

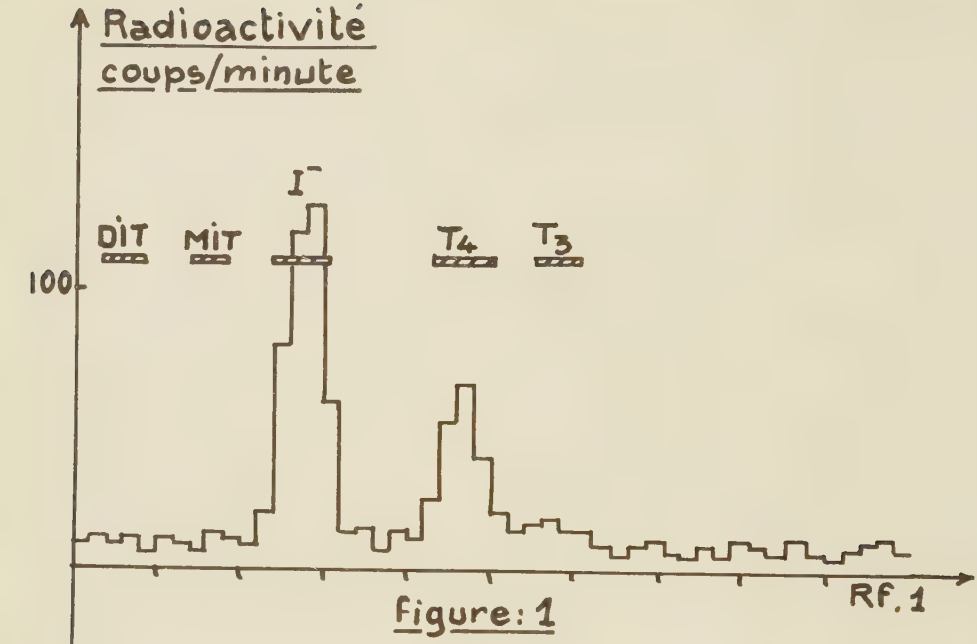


Figure: 1

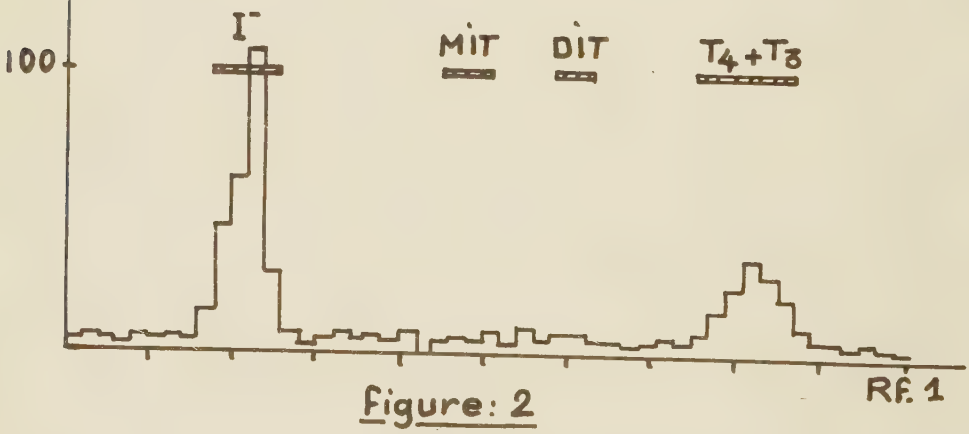


Figure: 2

Figure 11 - Radiochromatogrammes des composés iodés contenus dans le sérum d'un sujet euthyroïdien 24 heures après administration d'une dose traçeuse de radioiode 131

1) Solvant butanol-dioxane-ammoniaque 2M (4 - 1 -5)
2) Solvant butanol-saturé d'acide acétique 2M

résultats biochimiques obtenus à partir du myxoedème de l'enfant, question qui nous intéresse dans la seconde partie de ce travail.

Par l'utilisation de l'électrophorèse de zone sur papier, on constate que la thyroxine, constituant essentiel du PBI, est fixée pour sa plus grande partie sur une protéine spécifique, la TBP (thyroxin binding protein) qui migre entre les α I et les α 2 globulines (globuline interalpha). Une faible partie de l'iode organique est fixée sur les albumines du sérum (figure 12).
La fraction de l'iode organique fixée sur les albumines présente une importance qui dépend de l'état de saturation ou non de la TBP vis à vis de la thyroxine ; quand la TBP se trouve saturée en thyroxine, l'excédent se fixe sur les albumines.

La combinaison de la thyroxine avec sa protéine porteuse est suffisamment stable pour ne pas être dissociée par la dialyse du sérum, suffisamment lâche cependant pour que le butanol puisse rompre la liaison qui est de type intermoléculaire.

LARSON, DEISS et ALBRIGHT (76) ont montré que la fraction iodée fixée aux albumines du sérum n'est pas extractible par le butanol. La question est encore débattue car certains faits expérimentaux tendent à prouver que l'affinité des albumines pour la thyroxine est moindre que celle de la TBP. DINGLEDINE et ses coll. (35) ont notamment observé que la thyroxine liée à l'albumine peut s'en détacher pour se fixer à nouveau sur la TBP si on ajoute du sérum.

La question nous semble d'importance car ce serait là une explication du fait que le BEI est toujours inférieur au PBI chez l'individu normal.
Sont à rapprocher de ces faits, les expérience de BLANQUET et ses coll. (14) concernant le fractionnement de l'iode sérique sur les résines échangeuses d'ions.

La plus grande partie de la thyroxine est détachée de la protéine porteuse par la résine DOWEX et retenue par elle, mais une fraction constituée par de la thyroxine solidement fixée sur les albumines sériques passe dans l'effluent. Il nous semble que cette fraction correspond à la fraction de

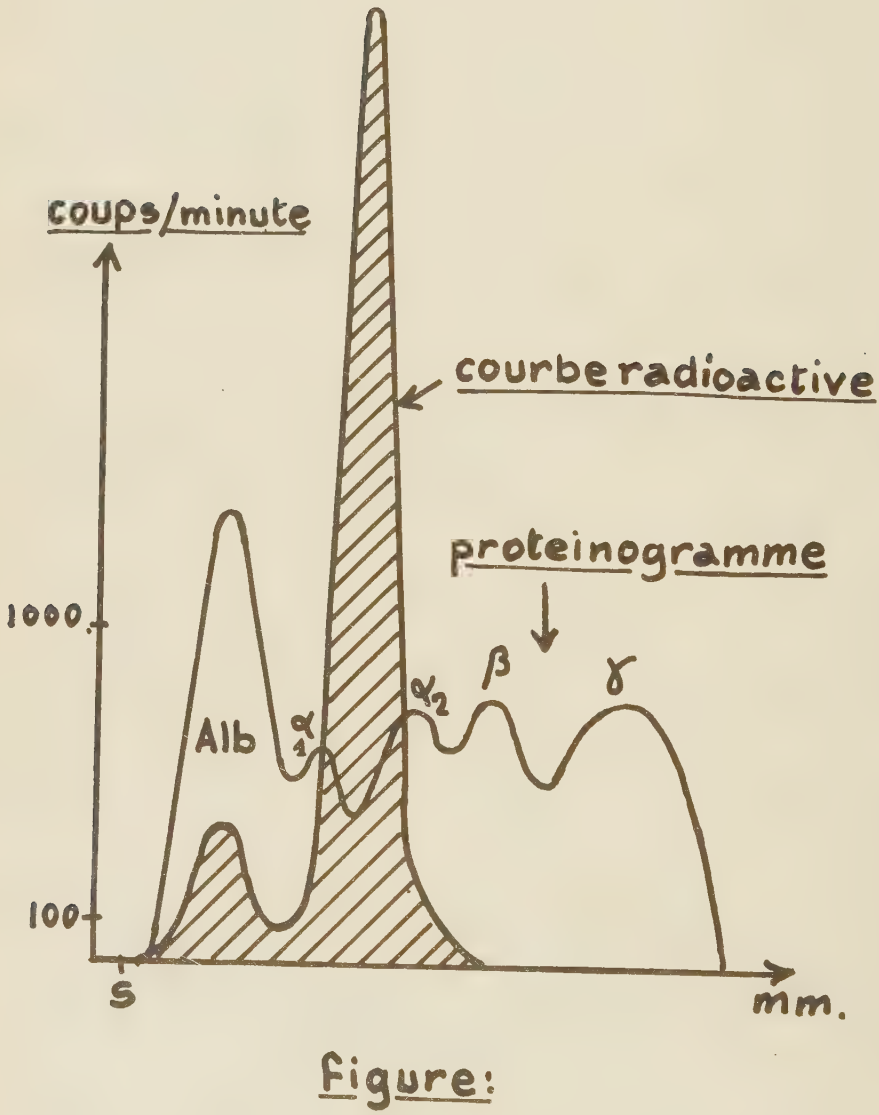


Figure 12 - (d'après LAMARQUE et coll. (73)

l'iode organique sérique insoluble dans le butanol chez l'individu euthyroïdien.

Si on substitue à la technique d'électrophorèse horizontale sur papier d'autres procédés d'électrophorèse, on décèle une fraction préalbuminique dont la mobilité électrophorétique est supérieure à celle des albumines et qui fixe plus fortement la thyroxine que la TBP. (65).

Dernièrement, ANDREOLI (3) et ses coll. ont communiqué des résultats qui tendent à prouver que la TBP est formée de plusieurs protéines qui réussissent à se séparer dans certaines conditions ; notamment par la méthode d'électrophorèse verticale continue. On note alors la présence d'une fraction iodée sur la préalbumine et d'une fraction fixée à une α I globuline, dans les cas où l'électrophorèse horizontale classique ne montre que la fraction interalphaglobulinique. La thyroxine présente une affinité plus grande pour la fraction α I globulinique tandis que la préalbumine fixe sélectivement la triiodothyronine et ne se charge de thyroxine qu'une fois la fraction précédente saturée en celle-ci.

Sans connaître encore la signification physiologique exacte des différentes protéines porteuses isolées jusqu'ici, on leur accorde un rôle de véhicule pour l'hormone qui doit agir à l'état libre, sur les tissus. La diffusion de la thyroxine vers les cellules nécessite chez ces dernières la présence de protéines réceptrices. De telles protéines ont été mises en évidence dans les tissus par TATA (145) et LISSITZKY (83).
La liaison de la triiodothyronine est beaucoup plus lâche que celle de la thyroxine, ce qui explique sa diffusion rapide dans les espaces extravasculaires et sa présence dans le sang, seulement à l'état de traces.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

CHAPITRE V

ETUDE ANALYTIQUE DES COMPOSES IODES DE L'URINE HUMAINE

On dispose à l'heure actuelle d'assez peu de moyens d'investigation pour approfondir le métabolisme périphérique des hormones thyroidiennes, qui reste encore plein d'incertitude et d'inconnues.
L'étude, encore assez faiblement explorée, de l'excrétion urinaire de composés iodés présente un intérêt en tant que reflet du métabolisme périphérique, et comme tel ne doit pas être négligée.
Il peut être profitable d'évaluer du point de vue quantitatif l'importance des fractions iodées ioniques et organiques présentes dans l'urine. Les valeurs obtenues sont à rattacher à la capacité fonctionnelle des tissus qui ont métabolisé les composés iodés hormonaux ou non.
Du point de vue qualitatif, la nature de l'iode organique qui est souvent en quantité non négligeable dans les urines de sujets atteints de troubles fonctionnels de la thyroide, présente un intérêt direct :

- parce que le rein est capable de concentrer des composés qui apparaissent simplement à l'état de traces dans le sang,
- parce qu'il peut jouer un rôle métabolique propre très actif. Il peut en effet laisser filtrer des composés iodés organiques libres de toute fixation protéique, composés qui reflètent le catabolisme tissulaire des hormones thyroidiennes, notamment le catabolisme réalisé par la cellule rénale elle-même.
  On peut aussi espérer trouver dans l'urine des composés résultant de la dégradation tissulaire au niveau du rein des molécules iodées organiques sans activité hormonale, qui peuvent être éventuellement présentes dans certains cas pathologiques.
- parce que le rein peut laisser filtrer des hormones thyroidiennes libres lorsque les protéines porteuses sanguines se trouvent saturées du fait de leur déficience quantitative ou sous l'action d'une production hormonale

trop considérable, deux éventualités qui représentent des anomalies fonctionnelles.

Pour ces diverses raisons, nous avons pratiqué l'étude des fractions iodées urinaires après nous être assuré que le sujet examiné ne comportait pas d'albuminurie.
L'urine, prélevée au bout d'intervalles de temps fixés, après la dose traceuse, doit être conservée au frigidaire en attendant d'être rapidement traitée.
Si on prévoit une conservation qui excède une durée de 5 jours, il est souhaitable d'utiliser un mélange conservateur réducteur
(SO_3Na_2 12 g. PO_4HNa_2 20 g. IN_a 4 g. / litre d'urine).

I. SEPARATION QUANTITATIVE DE L'IODE IONIQUE ET DE L'IODE ORGANIQUE.

a) Protocole utilisé

On emploie la méthode de FLETCHER (42) de deshalogénation sur chlorure d'argent.
Le ClAg est préparé extemporanément à partir d'une solution nitrique de NO_3Ag et d'une solution de ClN_a.
Le précipité, après lavage répété jusqu'à neutralité du surnageant est mis en suspension dans une solution d'alcool à 50°, ajustée à pH 9. On remplit une colonne d'1 cm de diamètre pour avoir une hauteur de ClAg de 5 cm, en prenant soin d'entourer la colonne de papier noir pour éviter la photodécomposition.
Préparation de l'urine : 10ml d'urine + 10 ml d'alcool éthylique absolu sont additionnés d'un cristal d'IK et ajustés à pH 8,5 par de la N_aOH.
On porte la solution au frigidaire pendant 30 minutes, pour laisser décanter le dépôt qui se forme (PO_4^{--}). On filtre directement sur la colonne de ClAg. On rince une fois la colonne avec 10 ml de la phase dispersante du ClAg (C_2H_5OH à 50c pH 9).

L'effluent contient l'iode qui est présent à l'état organique cependant que l'iode ionique s'est fixé sous forme d'IAg jaune au sommet de la colonne.

b) Résultats obtenus chez le sujet normal

Le tableau 8 présente les résultats obtenus chez trois

sujets reconnus euthyroïdiens par l'examen clinique aussi bien que par l'épreuve au radioiode.
Ce tableau comporte plusieurs rubriques qu'il convient de définir :

- (A) représente le pourcentage par rapport à la dose de radioiode administré, de l'iode total qui se trouve éliminé dans les urines, pour la période de temps considérée suivant l'administration de la dose traceuse.
- (B) représente le même pourcentage, mais cumulé d'une émission à l'autre.
- (C) est relatif à la proportion de l'iode présent dans chaque émission urinaire étudiée, sous forme organique.
  Le terme $\frac{(A) \times (C)}{100}$ est donc représentatif de la quantité d'iode qui passe dans l'urine sous forme organique, relativement à la dose totale d'iode administrée.
- Pour donner un chiffre caractéristique de l'importance de l'excrétion urinaire d'iode organique, nous définissons un indice, l'indice d'Iode Organique Urinaire (IOU) qui représente la proportion d'iode organique urinaire cumulée (D) en % de la dose reçue, par rapport à l'excrétion iodée totale cumulée B, ce rapport étant multiplié par 1000 pour obtenir un chiffre de lecture aisée.

$$IOU = \frac{(D) \times 1000}{(B)}$$

NOM	Horaire après dose	1.131 Total Eliminé % de la dose (A)	% 1 131 Total % cumulé (B)	Proportion d'I organique (C)	I organique % de la dose (A) X (C) : 100	I organique % cumulé (D)	Indice d'iode organ. urin. (D) X 1000 / (B)
SUCC	0 - 6 h.	16,64	16,64	0,24 %	0,04	0,04	2,4
	6 - 24 h.	0,70	17,34	1,91 %	0,01	0,05	2,8
	24 - 48 h.	0,33	17,67	9,30%	0,03	0,08	4,5
	48 - 72 h.	0,11	17,78	11, 16 %	0,01	0,09	5
GERM	0 - 8 h.	14,61	14,61	0,65 %	0,09	0,09	6,1
	8 - 24 h.	3,42	18,03	1,35 %	0,04	0,13	7 2
	24 - 48 h.	0,61	18,64	6,4 %	0,03	0,16	8,5
	48 - 72 h.	0,13	18,77	18,77 %	0,01	0,17	9
GUEM	0 - 6 h.	24,53	24,53	1,32 %	0,32	0,32	13
	6 - 29 h.	21,87	46,40	1,07 %	0,23	0,55	11,8
	29 - 31 h.	0,22	46,62	7,76 %	0,01	0,56	12
	31 - 48 h.	0,68	47,30	7,2 %	0,04	0,60	12,6
	48 - 72 h.	0,27	47,57	17,1 %	0,04	0,64	13,4

TABLEAU 8

L'examen de ces résultats nous montre que chez le sujet normal l'essentielde l'excrétion par dose d'iode urinaire est constitué par de l'iode inorganique.
Le tableau 9 donne la moyenne des chiffres obtenus concernant la proportion de l'iode qui passe dans l'urine sous forme organique et l'indice d'iode organique urinaire.

Temps après la dose	Proportion de l'iode organique dans l'émission (C) moyenne des 3 observations	Indice d'iode organique urinaire moyenne des 3 observations
0 - 6 h.	0,7 %	-
6 - 24 h.	1,4 %	7
24 - 48 h.	7,7 %	8,5
48 - 72 h.	13,5 %	9

TABLEAU 9

Malgré le petit nombre d'individus euthyroidiens étudiés, nous constatons l'évolution lente de l'indice d'iode organique urinaire avec le temps, et nous pouvons considérer comme normales les proportions suivantes d'iode urinaire présent sous forme organique :

de 0 à 24 heures moins de 5 %
de 24 à 48 heures moins de 10 %
de 48 à 72 heures moins de 20 %

2) ANALYSE QUALITATIVE DE L'IODE URINAIRE

a) Protocole utilisé

Principe - On commence par séparer comme précédemment l'iode ionique de l'iode organique. Si la radioactivité de

cette dernière fraction est suffisante (voir chapitre II, page 38) on réalise une simple extraction par le butanol à pH acide dans les conditions indiquées.
Si la radicactivité est faible, on concentre l'iode organique sur résine. L'éluat de la résine est extrait par le butanol qui, évaporé, permet l'étalement d'une première chromatographie préparatoire.
A partir de cette chromatographie préparatoire, on peut éventuellement pratiquer des chromatographies d'identification sur les éluats séparés des différentes zones radicactives préalablement localisées par comptage ou par autographie.

Technique (42) - Le volume d'urine traité est choisi en fonction de la radioactivité présente sous forme organique. Soient par exemple 200 ml la quantité d'urine au départ.
On ajoute le même volume d'alcool absolu et 0,50 gramme d'IK.
On ajuste à pH 8,5 et après repos au frigidaire comme précédemment, on filtre la solution en recevant le filtrat sur une colonne de ClAg de 2 cm de diamètre sur une hauteur utile de 10 cm, cette colonne étant entourée de papier noir. On rince avec 50 ml d'alcool à 50° à pH 9.

- L'effluent est évaporé jusqu'à 200 ml à température $<50°$, après avoir au préalable compté la radioactivité.
- On ajuste le pH à 3 et on verse dans cette solution 100 ml d'une suspension de résine EXION 215, 200 à 400 mesh dans l'eau permutée.
- Le récipient est placé dans un bain de glace et l'adsorption réalisée pendant 2 heures en agitant constamment.
- Au bout de 2 heures la résine est séparée par décantation du liquide surnageant et après deux rinçages à l'eau, on procède à la désorption, à la température du laboratoire avec 100 ml d'alcool éthylique ammociacal (C_2H_5OH et NH_4OH 2N à partie égale en agitant pendant 2 heures.
- L'éluat est évaporé pour chasser l'alcool. Il est porté à pH 2 avec HCl et on réalise une extraction par le butanol dans les conditions habituelles.

Le résidu d'extraction est utilisé à l'étalement d'une chromatographie préparatoire en solvant Butanol- Dioxane- NH_4OH.
Les chromatographies d'identification sont réalisées après élution des zones radioactives avec le mélange alcoolo-ammoniacal, ou avec du butanol saturé d'eau.
Les solvants chromatographiques sont choisis en fonction de la position des composés sur la chromatographie préparatoire.

b) Résultats obtenus chez le sujet normal

La technique précédente est difficile à mettre en oeuvre chez l'euthyroidien qui n'excrète comme nous l'avons vu que de faibles quantités d'iode organique et chez qui on ne peut administrer qu'une dose traceuse très faible de radioiode. Dans les urines de la 24ème et de la 48ème heure qui suit l'administration de la dose, nous avons décelé chez le sujet normal la présence prédominante d'iode minéral et quelquefois la présence d'un composé inconnu qui migre entre la position des iodures et celle de la thyroxine en solvant Butanol - Dioxane - Ammoniaque (12 bis).

HORST (63) a pour sa part mis en évidence dans les urines du sujet normothyroidien, outre les iodures, la présence du même composé inconnu et parfois de thyroxine et de triiodo thyronine.

3. ETUDE DU METABOLISME PERIPHERIQUE DE LA DIT MARQUEE CHEZ LE SUJET NORMAL.

L'administration d'une dose de DIT marquée à l'I 131 est suivie chez l'individu euthyroidien d'un catabolisme très rapide de cette molécule par les tissus avec désalogénation intense.
Il en va différemment dans les cas pathologiques. Il est donc intéressant de suivre la vitesse de cette désiodation qui est refletée par l'élimination urinaire.
L'étude du métabolisme périphérique de la DIT consiste à évaluer la quantité d'iode organique présente dans les urines au bout des intervalles de temps déterminés qui suivent l'administration d'une dose de diiodotyrosine marquée. On utilise pour celà la même méthode de séparation sur ClAg que précédemment.
Nous rapportons les résultats obtenus sur deux sujets témoins euthyroidiens qui ont fait l'objet de l'administration d'une dose de DIT marquée, l'un par voie intraveineuse, l'autre par voie orale. (Tableau 10).

NOM	Dose DIT 131	Horaire après dose	I.131 Total éliminé % de la dose (A)	Proportion d'I organique (C)	I. Organ. % de la dose (A)×(C):100	I. Organ. % cumulé
M. BOU.	44,92µc voie orale	0 - 2 h.	0,90	33,65 %	0,30	0,30
		2 - 4 h.	15,99	18,06 %	2,89	3,19
		4 - 6 h	8,33	13,99 %	1,17	4,36
		6 - 24 h.	43,73	6,54 %	2,86	7,22
Mle LUB.	42,76µc voie intra-veineuse	0 - 2 h.	15,73	25,01 %	3,93	3,93
		2 - 4 h.	6,19	9,71 %	0,60	4,53
		4 - 8 h.	14,33	7,07 %	1,01	5,54
		8 - 24 h.	16,27	7,18 %	1,17	6,71
		24 - 48 h.	3,50	19,93 %	0,70	7,41

TABLEAU 10

Desiodation de la DIT marquée chez l'individu euthyroïdien.

Chez l'individu euthyroidien, la diiodotyrosine est très rapidement désiodée et si, dans les premières heures qui suivent l'administration de la dose, on trouve encore des traces d'iode à l'état organique dans les urines, il n'y a bientôt plus que des iodures. En se basant sur les résultats de STANBURY (138), on admet généralement comme normales les valeurs du pourcentage de la dose de DIT marquée éliminée à l'état organique, inférieures à 8 % au bout de 4 heures, après l'administration de la dose.
Au bout de ce même temps nos résultats représentent 4,5 % de la dose quand l'administration est faite par voie intraveineuse, et 3,2 % pour l'administration orale. CAMERON (20), utilisant la même méthode a trouvé sur un groupe de sujets

témoins, les valeurs normales suivantes : (exprimées en % de la dose présente dans les urines comme iode organique au bout de 4 heures après l'administration de la dose).

Administration intraveineuse :	4,7	± 0,4
Administration orale :	2,4	± 0,2

On peut en conclure qu'en utilisant la méthode décrite, et en prenant un intervalle de sécurité de 99 %, les valeurs normales de l'iode organique urinaire, au bout de 4 heures après l'administration d'une dose de DIT marquée, sont inférieures à 6 % de la dose.

L'étude qualitative de l'iode organique urinaire présent après l'administration d'une dose de DIT marquée à un sujet normal (Enfant LUBA.) permet de déceler par voie chromatographique, en dehors de la DIT et de l'acide diiodohydroxyphenyl lactique (DIPL), la présence de deux composés iodés inconnus qui se placent après les iodures dans le solvant butanol-dioxane-ammoniaque 2M.

La présence du DIPL manifeste la désamination oxydative de la DIT. TONG, TOUROG et CHAIKOFF (148) attribuent à ce phénomène catabolique, la deshalogénation spontanée des iodotyrosines.

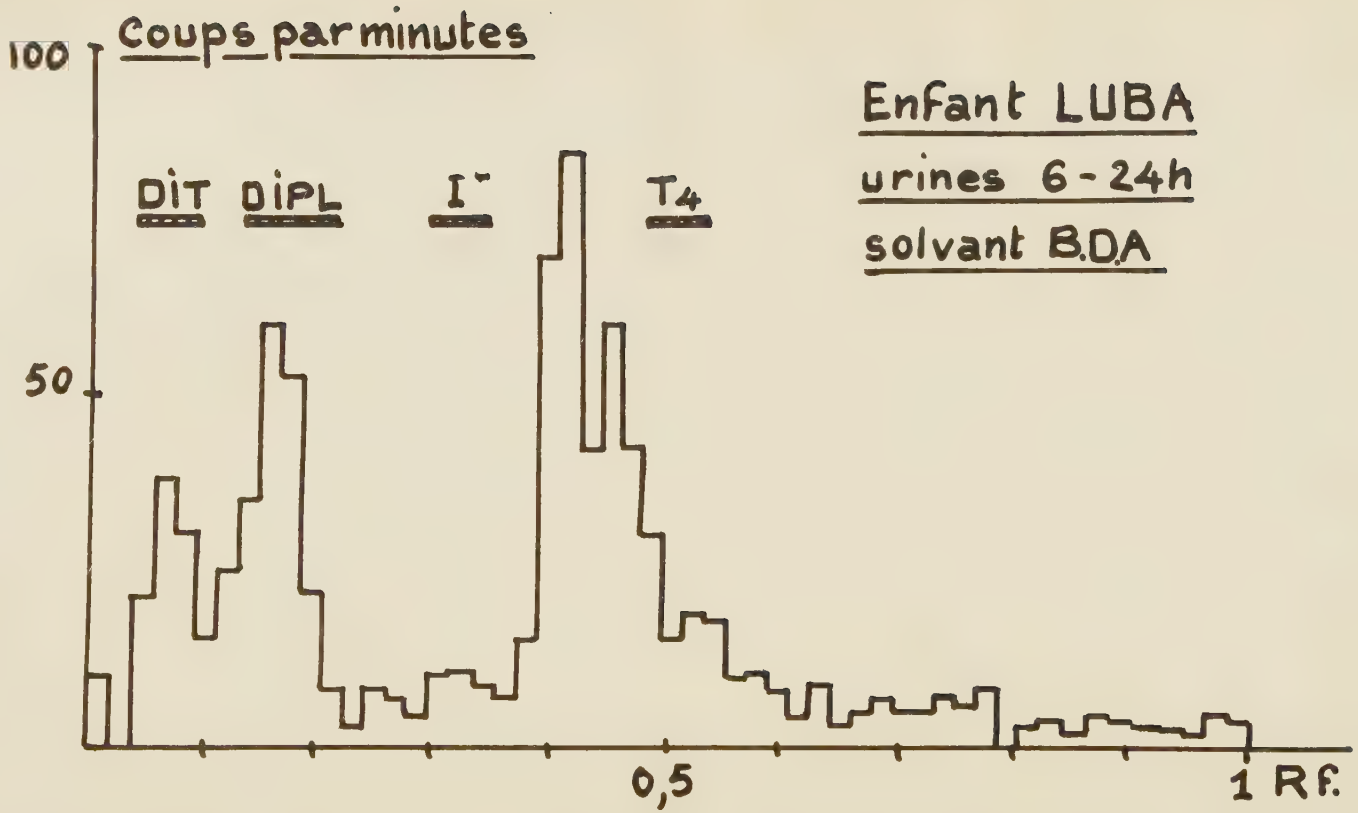


Figure 13 - Radiochromatographie de l'extrait d'urine désiodurée - Fraction 6 - 24 après une dose de DIT marquée. Enfant euthyroïdien - (LUBA).

Horaire après dose	% I Organique extrait par Butanol	% I Organique passant dans NaOH
Urine 0 - 2 heures	96 %	93 %
Urine 6 - 24 heures	91 %	82 %

Les expériences de solubilité différentielle pratiquée sur les urines désiodurées de l'enfant LUBA. donnent les résultats ci-dessus :

On constate que la plus grande partie des composés marqués extraits par le butanol peuvent repasser dans la solution alcaline, ce qui semble indiquer que les composés iodés inconnus isolés par chromatographie sont des dérivés métaboliques des iodotyrosines.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

DEUXIEME PARTIE

APPLICATION A L'ETUDE BIOCHIMIQUE DU MYXOEDEME DE L'ENFANT.

Nous nous proposons, dans cette seconde partie de notre travail, d'appliquer dans la mesure du possible les différentes techniques physico chimiques précédemment décrites, à l'étude biochimique d'un groupe de 96 enfants reconnus du point de vue clinique comme des myxoedemateux.

Après un essai de classification (Chapitre I) qui nous permettra de considérer nos résultats dans leur ensemble, nous nous attacherons à une étude plus approfondie de certains cas particulièrement intéressants.

Nous essayerons de confronter nos résultats avec les observations relevées dans la littérature pour tenter de discerner les défauts métaboliques qui sont à l'origine de l'insuffisance thyroïdienne. (Chapitre II et III).

Un autre chapitre traitera de l'influence des injection de thyréostimuline hypophysaire sur le métabolisme de l'iode chez le myxoedémateux primitif et d'autre part sur un groupe de 6 enfants dont le myxoedème est secondaire à un trouble hypophysaire caractérisé. (Chapitre IV).

Nous tenterons enfin une vue d'ensemble des différents types de myxoedème rencontrés. (Chapitre V).

-:-:-:-:-

CHAPITRE I

CLASSIFICATION DES MYXOEDEMES, BASEE SUR L'ACTIVITE FONCTIONNELLE DU CORPS THYROIDE

Parmi la centaine d'observations que nous avons réunies sous la rubrique de "myxoedème de l'enfant", nous avons cherché à établir une classification basée sur l'activité fonctionnelle du corps thyroïde, telle qu'elle se manifeste dans le test de fixation thyroïdienne du radioiode.

Il est bien entendu que la glande ne peut être ainsi explorée que lorsqu'elle est en état d'équilibre physiologique.

Tout traitement doit être suspendu un mois avant l'épreuve et une enquête s'impose pour vérifier que le malade n'a reçu aucune médication susceptible de perturber les résultats de l'examen.
Ce test nous permet d'envisager trois grands groupes (Tableaux I, II, III) suivant que la fixation thyroïdienne à la 24e heure est :

- nulle ou quasi nulle (inférieure à 5 %)
- inférieure à la normale (de 5 à 20 %)
- normale ou supérieure à la normale (plus de 20 %)

Pour approfondir la connaissance concernant l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde, c'est-à-dire sa capacité de production hormonale, les tableaux comportent aussi :

- (A) Le PBI 131, proportion d'iode organique marqué présent dans le sérum de la 24e heure.

- (B) La radioactivité totale du sérum de la 24e heure en % de la dose traçeuse par litre de sérum.

- (C) L'indice organique global à la 24e heure (voir page 59)
  (C) = (A) x (B)

Nous mentionnons aussi la valeur de l'iode protéique stable. Le résultat de ce dosage est souvent en bon accord avec l'état clinique du malade et traduit la sévérité du myxoedème.

Les résultats de l'épreuve à la thyréostimuline sont portés sur les tableaux dans le but de mettre en évidence une insuffisance hypophysaire éventuelle dont l'état myxoedémateux serait le corollaire.

L'examen des Tableaux I, II, III nous montre la fréquence suivante parmi nos observations :

TABLEAU I	- Fixation thyroïdienne nulle ou quasi nulle :	61 observations
	parmi lesquelles :	
	A - ectopie non recherchée :	34 observations
	B - absence de fixation ectopique :	14 observations
	C - ectopie linguale nette :	13 observations
TABLEAU II	- Fixation thyroïdienne inférieure à la normale :	16 observations
	- Ectopie non recherchée :	8 observations
	- Absence de fixation ectopique :	8 observations
TABLEAU III	- Fixation thyroïdienne normale ou supérieure à la normale :	19 observations
	TOTAL :	96 observations

A - Ectopie non recherchée.

NOM	SEXE	AGE ans	% PBI 131 (A)	% de la dose par l. de serum à la 24 ème heure (B)	Indice d'I. organique - sérum 24 ème heure. (A) × (B) : 100	Fixation 6 h.	24 h.	48 h.	Action de T S H	PBI 127 µg/100ml	Présence d'un goître
			0 - 10 %								
CHAM.	M	2	5	0,54	0,02	1,6	2,1	-	-	-	
CLAU.	F	1	7	14,00	0,98	0,0	0,0	0,0	négatif	-	
DALA.	F	3	6	9,25	0,55	0,0	1,9	-	négatif	-	
FISC.G.	M	4	4	5,12	0,20	-	3,7	0,7	-	-	
MAZU.	F	1	7	6,28	0,43	-	3,6	1,1	-	1,4	+
PELL.	F	2	7	1,20	0,08	0,0	0,0	0,0	-		
PERC.	F	4	3	1,98	0,05	0,0	0,0	0,0	négatif	1,4	
VIRI.	F	16	5	1,28	0,06	-	2,3	1,8	-	3,1	
SELL.	F	2	5	5,47	0,27	4,4	3,0	0,9	négatif	5,4	
ZANA.	F	1	5	6,29	0,31	5,9	4,6	-	-	-	
VARI.	F	9	3	0,82	0,02	2,7	0,0	-	négatif	-	
LE PR.	F	17	8	1,10	0,08	0,7	0,4	0,0	-	1,4	

.../...

CALH.	M	10	18	2,22	0,55	3,7	3,7	3,8	négatif	7
LATE.	M	18	12	0,98	0,11	1,2	2,4	-	-	-
PALL.	M	15	15	0,71	0,10	-	1,0	2,0	négatif	-
MANI.	F	12	13	1,37	0,17	3,0	0,0	-	-	4,7
PARE.	F	25	12	0,63	0,07	1,0	0,0	-	négatif	-
RABA.	F	12	15	1,26	0,18	0,6	4,8	2,6	négatif	-
RIOU.	M	18	13	0,78	0,10	0,1	1,1	-	-	-
			20-30 %							
BABO.	F	4m	27	11,4	3,07	-	3,0	-	-	4,0
BLAN.	F	13	21	5,7	1,2	-	3,0	-	-	-
BRIG.	F	1m	30	14,4	4,3	4,0	2,6	1,5	-	5,5
CONT.	F	2	25	1,8	0,45	0,0	0,0	0,0	négatif	-
GERV.	F	3	21	1,25	0,26	0,0	0,0	0,0	-	1,4
JACQ.	F	9	23	1,6	0,38	2,0	1,0	2,0	négatif	-
SI AL.	F	6m	29	8,3	2,40	0,0	0,0	0,0	-	2,0
			30-40 %							
LERN.	F	12	39	0,87	0,33	0,6	1,0	1,9	négatif	0,6
TARD.	M	2	31	3,13	0,97	5,7	-	0,0	-	5,7
TARL.	F	16	33	1,06	0,33	4,5	0,6	0,1	-	4,3
			40 %							
GUIC.	F	4	43	0,79	0,33	-	0,2	-	-	4,3
GARC.	F	12	45	0,77	0,34	-	0,0	0,0	négatif	1,7
GERA.	F	6	50	2,95	1,47	-	2,2	2,4	-	3,3
EYNA.	F	6	72	2,47	1,77	2,8	3,9	2,4	-	5,2

B - Pas de fixation ectopique

FISC.D	M	9m	7	4,74	0,33	0,0	0,0	0,0	négatif	4,0
CHRI.	M	1	9	2,52	0,24	0,0	0,0	0,0	-	2,2
PREV.	F	3	9	2,23	0,20	-	0,8	-	négatif	2,2
VILL.	M	6	10	2,24	0,22	-	0,5	-	négatif	3,0
FELL.	F	26	13	1,53	0,19	3,0	0,0	-	-	0,8
MAUR.	F	2	17	9,50	1,61	5,0	3,0	-	-	2,5
WALG.	F	9	15	4,50	0,67	5,0	2,7	-	négatif	5,0
ROMA.	F	1	18	2,85	0,51	0,0	4,3	-	-	4,9
PEYR.	F	1	18	3,35	0 60	6,0	0,8	-	négatif	0,2
DEGO.	F	4m	24	2,39	0,57	2,7	0,0	-	-	48 ?
AIMO.	F	4	36	1,38	0,49	2,3	3,3	1,0	-	2,3
ALLA.	F	1	38	2,93	1,11	2,6	4,0	1,0	négatif	2,6
COIG.	F	9m	52	2,82	1,41	4,8	0,0	-	-	1,6
LEOT.	M	3m	67	9,05	6,06	7,0	0,5	-	négatif	-

C - Ectopie linguale nette

NOM	SEXE	AGE ans	°/₀ PBI 131 (A)	°/₀ de la dose par l. de sérum à la 24 è. h. (B)	Indice d'I. organiq. sérum 24 è. H. (A) X (B) : 100	Fixation cervicale 6 h	24 h	48 h	Fixation linguale 6 h	24 h	48 h	Action de TSH	PBI 127 µg/100m
MAS.	F	20	7	0,67	0,04	1,0	0,0	0,0	-	16,5	15,0	négatif	1,5
DANA.	M	2	22	3,48	0,77	0,0	0,0	0,0	1,7	5,3	3,3	-	4,9
CARO.	F	13	28	1,88	0,52	2,7	2,0	-	-	8,0	-	-	6,3
HUGU.	F	6	26	2,33	0,57	4,7	0,0	0,0	5,0	7,4	7,7	négatif	2,3
ALLA.	M	6	38	0,59	0,22	1,0	2,0	2,0	15,0	28,0	26,0	négatif	4,3
VERM.	F	12	34	1,07	0,36	0,0	0,6	-	3,6	11,2	12,0	[illegible]	3,7
SAKA.	F	10	59	0,28	0,16	1,3	1,6	0,8	2,8	5,0	3,0	positif	3,5
FORGE.	M	2	64	1,63	1,04	2,8	2,2	1,4	2,8	5,0	5,0	positif	1,4
MAGG.	F	2	93	3,68	3,38	5,4	6,0	1,6	9,0	8,0	9,0	positif	2,3
VUIL.	F	7	66	3,98	2,62	2,8	0,4	-	12,3	14,0	9,0	négatif	8,1
DALM.	F	2	70	3,46	2,42	-	-	-	14,5	23,0	16,0	-	2,9
BRES.	F	6	42	1,86	0,78	0,6	1,0	5,0	2,0	4,8	11,4	-	3,6
PRAZ.	F	5	25	0,65	0,16	0,0	0,0	0,0	2,0	6,0	7,0	-	3,3

NOM	SEXE	AGE ans	% PBI 131 (A)	% de la dose par litre de sérum 24è. heure (B)	Indice d'I. organiq. sérum 24 è. h. (A) × (B) : 100	Fixation 6h.	24h.	48h.	Recherche de Thyroïde linguale	Action de TSH	PBI 127 γ/100ml	Présence d'un goître
DELA.	M	10m	9	3,14	0,28	2,0	5,6	-	-	-	-	
DALL.	F	11	9	3,31	0,30	3,0	5,7	-	négative	négative	3,5	
RICY.	F	2	10	5,42	0,54	-	6,4	-	-	-	-	
RAFA.	M	2	11	2,64	0,29	14,4	3,0	-	négative	négative	2,2	
PAOL.	M	1,5	14	1,80	0,25	4,0	6,2	8,5	-	négative	2,4	
GIORG.	F	2	20	6,15	1,23	7	7	3	négative	modérée	3,7	
DUPI.	F	6	26	3,77	0,98	9,0	8,0	-	négative	négative	1,8	
FILL.	F	8	35	2,17	0,75	-	15,0	15,0	-	négative	4,7	
BERT.	F	3	45	2,53	1,13	10,0	15,0	12,0	négative	négative	2,2	
GASC.	M	3	47	6,67	3,13	5,0	7,0	7,0	négative	négative	3,0	
LESC.	F	3	60	3,83	2,29	-	7,0	-	-	positive		
CHAF.	F	2	72	3,25	2,34	11,0	8,5	7,0	négative	négative	2,4	
BONI.	F	0,5	87	9,01	7,86	18,0	6,0	1,7	négative	négative	5,0	
MANZ.	M	2	89	4,64	4,12	10,0	7,6	-	-	-	5,2	
CHAT.	F	8	89	0,92	0,82	8,5	12,0	12,0	-	positive	5,5	+
GUIL.	M	21	77	0,47	0,36	5,7	9,6	11,2	-	-	3,3	+

(maximum ≥ 20 % de la dose).

NOM	SEXE	AGE ans	% PBI 131 (A)	% de la dose par l. sérum 24è. h. (B)	Indice d'I. organiq. sérum 24 è. h. (A) × (B) : 100	Fixation 6 h.	24 h.	48 h.	Action de TSH	PBI 127 γg/100 ml	Présence d'un goître
ALLA.	F	1	86	2,64	2,27	34,5	39,4	30,0	-	3,8	
BERT.	M	7	80	0,27	0,21	31,5	49,0	45,0	-	4,4	+
CHAN.	F	10	42	0,36	0,15	52,0	66,0	68,0	-	9,6	
SERA.	F	7	92	1,95	1,72	-	20,0	-	-	7,4	
DUNA.	F	14	77	1,43	1,10	-	33,0	27,0	-	13,8	
HERB.	F	5	-	-	-	63,0	71,0	65,0	-	8,1	
LAUR.	M	4	98	5,37	5,26	95,0	86,0	73,0	-	11,4	+
MART.	M	3	88	1,19	1,04	-	43,0	37,0	-	14,3	
MEUN.	M	3	60	0,84	0,50	71,0	72,0	-	-	9,0	
PEYR.	M	3m	90	9,85	8,86	27,5	13,5	7,4	-	7,1	+
PHIL.	M	8m	38	3,73	1,41	25,0	35,0	26,0	négatif	3,4	
WALK.	M	10m	97	2,54	2,40	-	78,0	-	-	-	
GUIL.G	M	19	88	0,18	0,15	62,0	70,0	67,0	-	4,2	
CLAP.	M	5	16	1,71	0,27	-	20,0	18,8	positif	4,5	
GEORG.	F	3m	23	0,43	0,10	11,0	39,0	23,0	-	3,6	+
LECO.	M	13	97	0,29	0,28	40	63	-	positif	4,9	
CHAB.	F	2m	48	4,46	2,14	52	58	52	positif	8,9	
BAST.	M	2	92	4,05	3,73	71	62	44	positif	3,2	
BOUV.	M	12	56	0,87	0,48	23	35	38	positif	2,2	

OBSERVATIONS DU TABLEAU I

Les observations contenues dans le Tableau I sont classées par ordre d'index de conversion croissant. L'hypofixation sévère qui caractérise ce groupe ne permet pas cependant de considérer ces malades, de façon globale, comme athyréotiques.

Le test de fixation thyroïdienne du radioiode peut sembler suffire au clinicien pour affirmer une athyroïdie totale, lorsque cette fixation est nulle. L'examen du Tableau I montre qu'il n'en est rien.

Sur 61 observations, nous en trouvons seulement 17 qui peuvent être classées dans les myxoedèmes athyréotiques. En plus de l'absence de fixation thyroïdienne elles sont caractérisées par une production hormonale nulle, comme en témoigne le pourcentage d'iode organique marqué du sérum qui, à la 24e heure est inférieur ou égal à 10 %, c'est-à-dire dans les limites d'erreur de cette détermination.

Chez ce groupe de malades l'importante radioactivité totale du sérum de la 24e heure (moyenne = 3,86 % de la dose traceuse) entraîne une valeur souvent élevée de l'indice d'iode organique de sérum, qui ne présente alors aucune signification.

L'absence de production hormonale n'évoque pas la possibilité de l'existence de bourgeons fonctionnels ectopiques.
Sur ces 17 observations, la recherche d'une fixation ectopique a été effectuée 5 fois ; dans 4 cas, elle a été négative, et positive dans un cas (MAS.).

L'épreuve à la thyréostimuline pratiquée 9 fois a toujours été négative.
Ces divers résultats dressent un tableau de total épuisement de la glande thyroïde. Il est cependant à remarquer que les valeurs du dosage de l'iode protéique stable ne sont pas toujours aussi basses qu'on pourrait s'y attendre.

Les 45 autres observations rattachées à ce groupe de malades dont la fixation thyroïdienne est quasi nulle témoignent d'une certaine activité fonctionnelle, manifestée par la fabrication d'une petite quantité d'iode organique.

le PBI 131 est supérieur à 12 % et atteint parfois des valeurs élevées dont certaines ont été contrôlées par dialyse ou par des examens répétés.
La radioactivité totale du sérum est élevée. Ce fait joint à la présence d'un pourcentage notable de l'iode présent sous forme organique, entraîne des indices organiques d'iode sérique supérieurs à la valeur normale (0,25) dans 34 cas.

L'examen de ces résultats conduit naturellement à rechercher du tissu thyroïdien fonctionnel ailleurs qu'au niveau du corps thyroïde, de façon à expliquer la coexistence entre une fixation thyroïdienne pratiquement nulle et une production hormonale notable, jointe à un aspect clinique de myxoedème parfois fruste.
L'ectopie thyroïdienne a été signalée et étudiée par MELLERSHON, NEIMAN et leurs coll. (98).
Nous l'avons recherchée dans 27 cas, et décelée sans ambiguité dans 13 cas. (Tableau I -C).
La figure 1 montre les résultats de la cartographie où l'on note de face et de profil, la fixation linguale contrastant avec une fixation thyroïdienne nulle.
Les valeurs du PBI 131 et de l'indice d'iode organique sérique reprennent alors une signification normale.

La présence de tissus thyroïdiens ectopiques réalise souvent une suppléance capable de maintenir presque normales les fonctions physiologiques qui sont sous la dépendance secrétoire du corps thyroïde.
Nous avons recueilli dans notre laboratoire 4 observations concernant des adultes pourvus de thyroïde linguale sans thyroïde cervicale et présentant un métabolisme de l'iode de type euthyroïdien.

Parmi nos myxoedémateux avec thyroïde linguale, 2 observations concernent des fillettes dont l'insuffisance thyroïdienne a débuté à l'âge de 3 ans (VERM. et VUIL.) une autre à l'âge de 8 ans (CARO).

Dans ces cas, la thyroïde ectopique a suffi à maintenir un état euthyroïdien pendant quelques années.

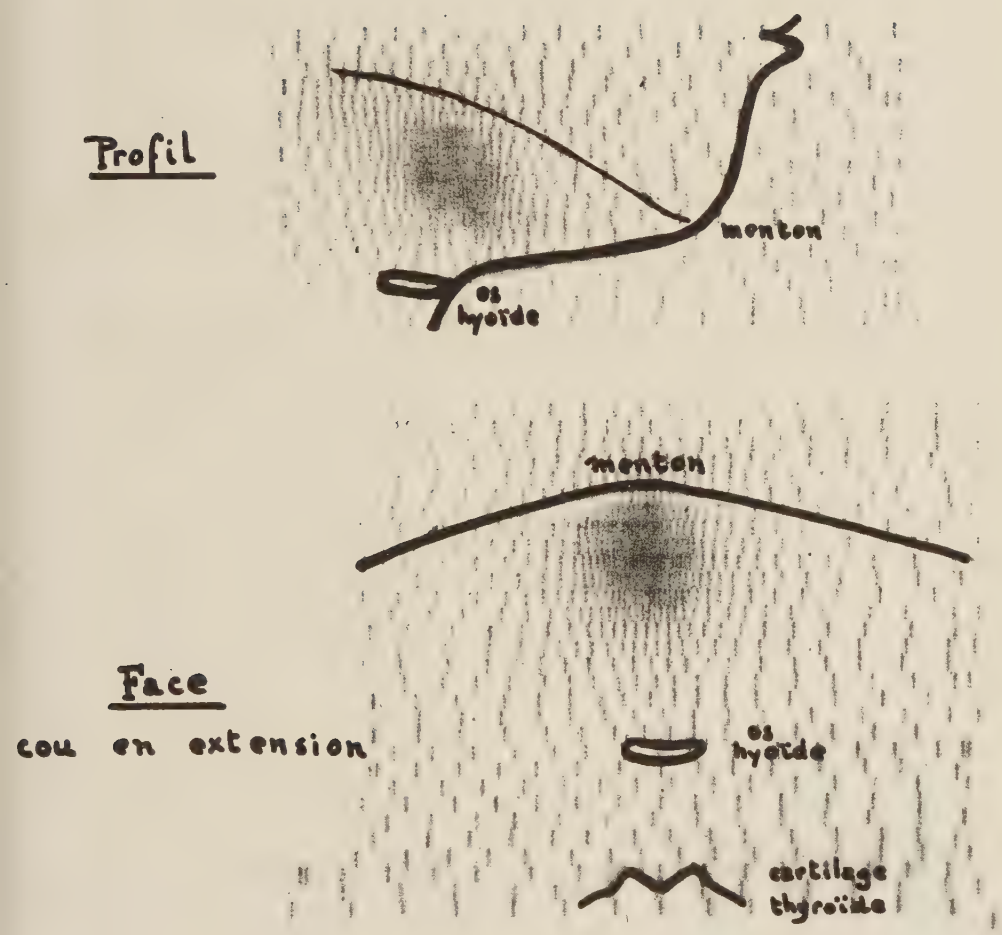


Figure n° 1 - Thyroïde ectopique

Ces résultats montrent l'importance à accorder au dépistage des ectopies thyroïdiennes, qui doit se faire de façon systématique chaque fois que l'on est en présence d'une fixation cervicale quasi nulle.
A ce propos, 22 des observations rapportées dans le Tableau I méritent d'être revues pour recherche d'une fixation linguale éventuelle.
Dans 14 observations (Tableau I -B) la recherche d'une fixation ectopique a été effectuée sans résultat.
Certains parmi ces sujets ont cependant une fraction organique importante dans le sérum de la 24e heure.
L'interprétation de ces cas est alors plus délicate et conduit à l'hypothèse que des fragments thyroïdiens résiduels, si petits soient-ils, contiennent des cellules en état d'hyperactivité compensatrice, la faible quantité du stock de thyréoglobuline intrathyroïdienne assurant à cette dernière un taux de marquage élevé.

A signaler que sur 13 thyroïdes ectopiques étudiées (Tableau I -C) 7 présentent un maximum de fixation inférieur à 10 % de la dose d'iode administrée et fournissent cependant un pourcentage d'iode organique sérique supérieur à la normale. Ces cas sont susceptibles de la même interprétation.

Il semble raisonnable de conclure de l'ensemble de ces faits, que le diagnostic de myxoedème athyréotique est peu fréquent et doit être porté avec une grande circonspection.

Pour l'affirmer, il faut réunir l'ensemble des conditions suivantes :

- le traitement à l'extrait thyroïdien ou aux acides aminés iodés hormonaux doit être arrêté depuis un mois.
- une fixation cervicale nulle
- une fixation ectopique nulle
- un pourcentage d'iode organique sérique inférieur à 10 %
- pas de réponse à la thyréostimuline.

<u>OBSERVATIONS DU TABLEAU II</u> : FIXATION THYROIDIENNE INFERIEURE LA NORMALE (maximum de fixation compris entre 5 et 20 %)

Ce groupe est constitué par 16 observations. L'hypofixation manifeste une présence réduite de tissu fonctionnel ; La

valeur élevée de l'indice de l'iode organique sérique marqué prouve que ce tissu résiduel est hyperfonctionnant et la valeur du PBI 127 témoigne que cette activité des fragments thyroïdiens n'est pas suffisante pour maintenir une hormonémie normale.
Les individus de ce groupe sont assimilables à la majorité de ceux qui présentent une thyroïde linguale, par l'aspect quantitatif de la fixation.

Dans les deux cas il s'agit de myxoedémateux oligothyréotiques.

Sur les 16 observations, la recherche d'une thyroïde ectopique a été faite 8 fois, mais les résultats ont toujours été négatifs. Ce fait montre qu'il n'y a pas de dualité dans la localisation du tissu thyroïdien fonctionnel, lequel se trouve situé soit en position normale, soit en position ectopique, du moins lorsqu'une insuffisance thyroïdienne est manifestée. La recherche d'une fixation ectopique devient alors superflue dès que la région cervicale fixe un minimum de 10 %, ceci dans les conditions actuelles de nos mesures de fixation localisée.

Dans 12 cas, l'épreuve à la thyréostimuline a été pratiquée ; la réponse a été nettement positive dans 2 cas, modérée dans un autre cas. Ils seront étudiés dans le chapitre IV.

Le dosage de l'iode protéique stable, effectué sur ce groupe de malades oligothyréotiques, est inférieur à 4 μg pour 100 ml de sérum, 8 fois sur 12 et pratiquement normal dans 3 autres cas.

Dans les observations d'ectopie thyroïdienne, on l'a trouvé inférieur à 4 μg, sept fois sur 10 et 2 fois normal.

Mise à part la localisation des fragments thyroïdiens fonctionnels on retrouve un certain parallélisme entre ces deux catégories d'observations, caractérisées par une hypofixation.

OBSERVATIONS DU TABLEAU III : MYXOEDEME AVEC FIXATION NORMALE OU SUPERIEURE A LA NORMALE.

Le terme d'insuffisance thyroïdienne semble mal choisi pour définir ce groupe qui présente, certes, tous les signes cliniques du myxoedème, mais qui est caractérisé par un

fonctionnement actif, sinon efficace, de la glande thyroïde. Cette activité s'accompagne parfois d'une réaction hyperplasique de la glande et lors de son apparition, la notion de myxoedème avec goître a provoqué un étonnement légitime, à l'époque pas très lointaine où myxoedème était synonyme d'absence de corps thyroïde.
Déjà nous avions rencontré un goître parmi les enfants myxoedémateux athyréotiques (MAZU.) et deux goîtres parmi les oligothyréotiques (CHAT. et GUIL.).
Nous notons ici la présence de 4 enfants goîtreux parmi les 19 observations classées dans ce groupe.
La fixation thyroïdienne du radioiode est sensiblement normale dans 10 cas, tandis que 9 autres présentent une hyperfixation (maximum supérieur à 50 %).
Le pourcentage d'iode organique marqué du sérum est le plus souvent très élevé (il dépasse 80 % dans 10 cas).
L'indice d'iode organique du sérum est 12 fois sur 19 largement supérieur aux valeurs normales.
Le PBI 127 témoigne de l'hétérogénéité de ce groupe : 2 résultats sont bas (inférieurs à 2,5 μg) 10 autres sont inférieurs au taux normal, mais 8 sont élevés ou supérieurs aux valeurs normales.

Il semble que l'hyperactivité des cellules thyroïdiennes que nous constatons depuis le début de cette étude, même lorsqu'il ne subsiste que des fragments thyroïdiens peu importants, s'exerce ici à partir d'un tissu thyroïdien plus abondant. Ce type de myxoedème hyperfonctionnant correspond à un effort compensateur de la glande pour délivrer les quantités d'hormones réclamées par l'organisme. Cet effort conduit à la production de quantités minimes d'hormone utilisable, par suite de la déficience d'un chainon métabolique dans la succession des opérations sous dépendance enzymatique, qui aboutissent à l'hormonosynthèse.

Le résultat en est une déperdition de composés iodés sans activité physiologique.
Ces composés ne freinent pas la sollicitation hypophysaire.
La thyréostimuline alors sécrétée par l'hypophyse a pour effet de conduire à une hyperplasie de la glande thyroïde.
Dans certains cas les composés sans activité hormonale sont constitués comme nous le verrons, par des composés organiques iodés qui sont dosés avec l'iode protéique stable, ce qui explique certaines valeurs du PBI 127 trouvées dans ce groupe.

Un autre processus peut être mis en cause pour expliquer cet effort permanent du corps thyroïde : il peut s'agir d'un défaut d'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne.

La classification que nous avons adoptée pour présenter l'ensemble des caractéristiques relevées chez les enfants myxoedémateux n'a pas pour but de poser un cloisonnement étanche entre les différents groupes.
Il semble au contraire impératif de rechercher la filiation qui peut exister entre eux de manière à pouvoir par la suite tenter une vue d'ensemble. Cette recherche nécessite l'étude plus approfondie des troubles qui peuvent affecter le fonctionnement thyroïdien, ce sera l'objet des prochains chapitres.

-:-:-:-:-:-:-:-

Chapitre II

MYXOEDEME AVEC ANOMALIE DE SYNTHESE OU D'UTILISATION DE L'HORMONE

A. REVUE DES OBSERVATIONS RELEVEES DANS LA LITTERATURE

Les observations de myxoedème avec goître ont attiré l'at-
tion et éveillé l'intérêt des cliniciens et des biochimis-
par leur caractère paradoxal vis à vis du concept commun
ypofonctionnement thyroidien.
ment concilier l'état d'hyperfonctionnement thyroidien
staté dans ces cas par les épreuves biologiques avec l'é-
clinique caractéristique de la carence en hormones thy-
diennes ?
investigations entreprises par de nombreux chercheurs
essayé de déterminer l'étape métabolique dont la défi-
nce est responsable des troubles observés, dans la longue
ine de réactions qui participent à la biosynthèse de
ormone.
gré le caractère arbitraire d'un classification qui peut
jours être remise en cause et qui est impropre à l'intér-
tion des cas complexes, on a pu isoler par les épreuves
chimiques 5 types de défauts, représentés chacun par un
tain nombre d'observations bien étudiées :

- 1er Type : Défaut de transformation de l'iode ionique en iode organique dans la glande.
- 2ème Type : Défaut de désioduration des iodotyrosines.
- 3ème Type : Anomalie probable du couplage des iodotyrosines en iodothyronines.
- 4ème Type : Présence d'iodoprotéines sans activité hormonale dans le sérum.
- 5ème Type : Anomalie du métabolisme des hormones thyroïdiennes.

1er Type : Défaut de transformation de l'iode ionique iodeorganique.

Nous avons relevé ce défaut métabolique dans 18 observations. (Tableau IV).
Il est caractérisé par l'impossibilité pour l'iode ionique d'être intégré dans des combinaisons organiques.

L'un des malades de STANBURY a été étudié à l'âge de 1 puis a l'âge de 17 ans. (I C et 2 C').

- Dans tous les cas observés, exception faite pour les observations 9, 10 et 11 C, la glande présente une gr de affinité pour l'iode, ce qui se traduit par une fi xation thyroidienne rapide et intense qui se maintien le plus souvent en plateau au dela de la 24ème heure.
- Dans 16 cas sur 18, on observe un goître, souvent énc me.
- Dans 16 cas où il a été pratiqué, le test au thiocyan provoque la décharge de l'iode ionique capté par la glande ; on note alors une brusque cassure de la cour be de fixation. (fig. 2).

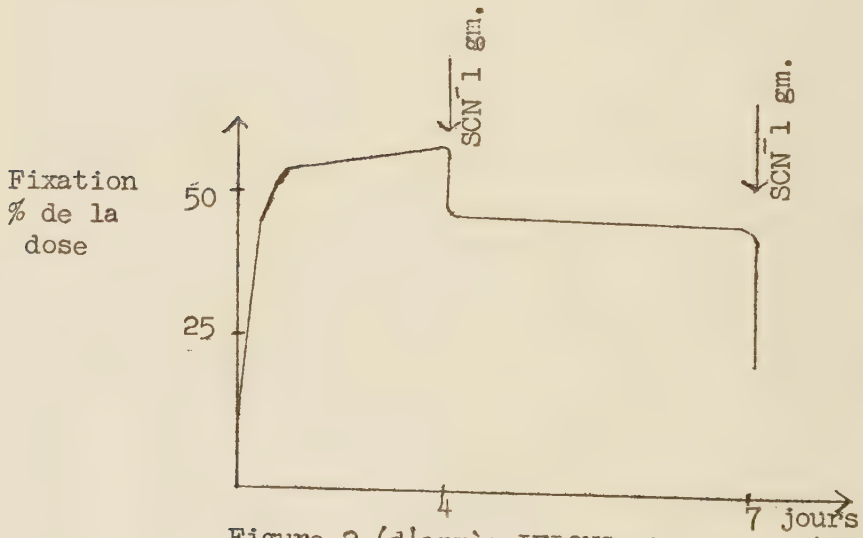


Figure 2 (d'après LELONG et coll. 79)

Chez l'individu normal, l'administration du thiocyanate ne provoque pas de diminution de la radioactivité thyroidienne. A la place du thiocyanate il est possible d'utiliser les ions perchlorates avec les mêmes effets.

- Chaque fois que l'on a recherché la nature de l'iode thyroidien, sérique ou urinaire, on a trouvé l'iode exclusivement à l'état minéral, sauf dans les observations de CLAYTON (25) où ce défaut métabolique est compatible avec un état euthyroidien. Dans deux observations, GARDNER (47) signale des traces d'iodotyrosines dans la glande et dans une observation des traces de thyroxine dans la glande et le sérum.

- Mis à part les euthyroidiens de CLAYTON, tous les autres cas présentent un myxoedème grave avec crétinisme à l'exception de l'observation 11 D où une amorce de synthèse est réalisée.

- Confirmant la déficience hormonale, le dosage du PBI stable donne des résultats uniformément très bas (moyenne = 1 µg /100 ml) sauf chez les sujets euthyroidiens de CLAYTON.

- Remarquons que dans un cas où elle a été étudiée, la déiodation périphérique de la diiodotyrosine a été reconnue imparfaite (17 % dans les urines après 4 heures. Observation 10).

Actuellement les tests qui paraissent les plus adaptés pour mettre en évidence cette anomalie sont le test au thiocyanate ou au perchlorate et l'analyse chromatographique du sérum, des urines et d'un hydrolysat du parenchyme thyroidien après prélèvement biopsique.

Cette anomalie semble être sous la dépendance étroite de facteurs héréditaires comme le montre la fréquence des atteintes familiales chez ces malades.
Les 3 malades I A-B-C de STANBURY appartiennent à la même fratrie ; il en est de même des 4 euthyroidiens de CLAYTON et les malades 11 B-C de GARDNER.On relève encore un trouble thyroidien familial dans les observations 3,4 et 6. Par contre l'observation 8 de DECOURT (30) concerne un myxoedème acquis de l'adulte, apparu brutalement à l'âge de 60 ans.

Ce trouble est vraisemblablement lié au défaut d'oxydation de l'iode ionique en iode atomique, seule forme qui peut participer à la synthèse de molécules iodées organiques. C'est donc l'absence ou l'inhibition d'un système enzymatique oxydatif qui semble à l'origine de ces troubles. La captation des ions I^- s'effectue de façon intense par suite de la thyréostimulinémie importante, mais l'oxydation ne se réalise pas. Les ions iodures unis à la thyréoglobuline par des liaisons d'adsorption demeurent pendant un temps assez long à l'intérieur de la glande comme en témoigne les courbes de fixation généralement en plateau. On peut voir dans l'action du thiocyanate une destruction de ces liaisons par adsorption préférentielle.
Les observations de GARDNER tendent à prouver que ce défaut métabolique peut s'exercer avec divers degrés d'intensité.

2ème type : <u>Défaut de désiodation des iodotyrosines</u>.

Le métabolisme normal de l'iode fait intervenir une déshalogénation intrathyroidienne de l'excès des iodotyrosines résultant de l'hydrolyse de la thyréoglobuline et qui n'ont pas participé à la synthèse de l'hormone. L'iode ainsi récupéré peut entrer à nouveau dans le cycle métabolique. Un défaut de la deshalogénation des iodotyrosines aboutit donc à une accumulation intrathyroidienne des iodotyrosines, à leur passage dans la circulation et leur élimination dans les urines pour peu que l'activité deshalogénante des tissus périphériques soit également perturbée. Le résultat en est une déperdition permanente de composés iodés qui conduit à un état de carence iodée dont le myxoedème serait la manifestation. Un tel trouble a été invoqué dans une dizaine d'observations. (Tableau V). En dehors de l'état clinique typiquement myxoedémateux et de la présence d'un goître souvent volumineux, ce type de défaut est isolé par l'ensemble des caractères suivants :

- Une fixation thyroidienne très supérieure à la normale et précocement élevée, la courbe cinétique étant caractérisée par une fuite rapide de l'iode intrathyroidien.

- L'oxydation de l'iode ionique s'effectue normalement et l'épreuve au thiocyanate est négative chez les malades de ce type.

- L'analyse chimique de la thyréoglobuline, réalisée après hydrolyse d'un prélèvement de glande et chromatographie, montre des quantités de MIT et DIT beaucoup plus importantes que chez le sujet normal et des quantités de thyroxine et de triiodothyronine extrêmement faibles ou inexistantes.
Le meilleur test qui permette d'affirmer le défaut invoqué, est l'étude de la capacité de désiodation du tissu thyroïdien pour la DIT marquée, opération qui s'effectue in vitro par incubation de l'homogenat thyroïdien avec de la DIT marquée d'activité spécifique connue. Cette preuve a été formellement établie dans une des observations de STANBURY (137) et dans une des observations de CHAUFOER et coll. (24), qui ont montré l'absence d'activité deshalogénante du tissu thyroïdien.

- Dans le sérum de ces malades, le PBI stable se trouve à un taux très bas, significatif de l'état clinique.
L'analyse chromatographique du sérum montre la présence de quantités importantes de MIT et DIT tandis que des traces d'iodothyronines sont décelées.

- On note dans l'urine une fraction organique iodée importante dans laquelle on a reconnu :

. MIT et DIT

. un conjugué de MIT qui précède la position des iodures par chromatographie dans le solvant butanol-acétique.

. au moins 2 composés inconnus.

- L'étude de la deshalogénation périphérique d'une dose de DIT ou de MIT administrée par voie intraveineuse montre une désiodation périphérique perturbée. Dans les cas où ce test a été pratiqué (1 - 2A - 2B), on retrouve inchangées dans les urines au moins 2/3 de la quantité de DIT administrée.

Parmi ces différentes manifestations du défaut de deshalogénation des iodotyrosines, les preuves essentielles sont constituées par la mise en évidence de l'absence de pouvoir deshalogénant du tissu thyroïdien d'une part, et des tissus périphériques d'autre part. Les preuves secondaires étant l'aspect de la courge de fixation avec angle de fuite, le taux faible de PBI stable et la mise en évidence dans le sérum et les urines d'iodotyrosines. A cet égard les différentes observations relevées n'ont pas toutes la même valeur.

L'influence de l'hérédité sur ce défaut métabolique est manifeste, il semble s'agir d'une absence congénitale d'un système enzymatique. (1 - 2A même fratrie ainsi que 5 - B - C). ROCHE, MICHEL et coll. (118) ont pu isoler du corps tyroide une désiodase intrathyroïdienne qui deshalogène spécifiquement les iodotyrosines.
Effectivement les expériences réalisées in vitro avec des coupes de glandes thyroide de boeuf, de mouton ou de malades atteints de goître nodulaire ou de maladies de BASEDOW, montrent que 50 à 70 % de la DIT ajoutée sont désiodés en 6 heures à 37°.
Cette deshalogénase n'a pu être isolée dans les tissus périphérique. STANBURY (135) a cependant établi l'intervention d'un système nécessitant la présence de TPN H comme cofacteur capable de provoquer la desiodation hepatique des iodotyrosine TONG et des coll. (148) ont montré d'autre part que la désiodation des iodotyrosines pouvait avoir lieu spontanément, après qu'elles aient subi la désamination sous l'influence de transaminases, dans tous les tissus.
Faut-il en conclure qu'il y a 2 modes de deshalogénation des iodotyrosines, l'un se réalisant dans la thyroide, l'autre dans les tissus périphériques ? Il semble plus vraisemblable d'admettre avec CHOUFOER (24) qu'il n'existe qu'un défaut de désiodase s'exerçant aussi bien dans la thyroide qu'à la périphérie, tandis que la désiodation qui est consécutive à une désamination préalable n'est qu'une voie secondaire par laquelle peut s'opérer la désiodation, indépendamment de la voie métabolique normale. A l'appui de cette thèse vient le fait qu'on n'observe pas chez ces malades de défaut de la transamination périphérique. On a en effet caractérisé chez eux des composés du métabolisme des iodotyrosines tels que les acides monoiodotyroacétique et diiodohydroxyphényllactique.
De plus, ROCHE, MICHEL et coll. (114) ont montré que la désiodation de la DIT s'effectue essentiellement avec libération d'iodures et de MIT et LISSITSKY (81) a caractérisé la tyrosine comme étape finale et la désiodation tissulaire des iodotyrosines.
En outre à un même défaut génétique devrait correspondre deux défauts enzymatiques distincts, ce qui est improbable.
Une autre éventualité à écarter est la possibilité de saturation des mécanismes enzymatiques par une quantité trop abondante d'iodotyrosines provenant d'un autre défaut métabolique comme l'absence de couplage de ces précurseurs.
Une thyroide normale de 30 grammes peut en effet désioder au

moins 24 mg de DIT ou MIT par 24 heures, ce qui est sans commune mesure avec les doses physiologiques.
FLETCHER (44) a de même démontré que la capacité de désiodation par les tissus périphériques était considérable.

En résumé de ces développements on peut dire :

a) le défaut de deshalogénase est généralisé à tout l'organisme.

b) il ne s'agit pas d'une saturation des systèmes enzymatiques normaux de deshalogénation.

3ème Type : Anomalie du couplage des iodotyrosines en iodothyronines.

Un autre type de défaut biosynthétique concerne la transformation des iodotyrosines en iodothyronines. Il s'observe chez des sujets qui par ailleurs synthétisent les iodotyrosines et les deshalogènent de façon normale.
L'impossibilité partielle ou totale pour les molécules d'iodotyrosine de se condenser, se traduit par la formation de quantités d'iodothyronines très faibles sinon nulles, ce qui explique l'état myxoedémateux.
Nous avons relevé 12 observations qui , peuvent faire l'objet d'une telle interprétation (Tableau VI).

La meilleure preuve expérimentale d'un tel défaut est la mise en évidence de l'accumulation des iodotyrosines dans le parenchyme thyroidien, ce qui nécessite de pratiquer une biopsie.
On trouve alors un pourcentage global en iodotyrosines (MIT et DIT) qui varie de 60 à 90 % tandis que le pourcentage d'iode minéral est augmenté par rapport aux chiffres normaux et que l'on note seulement des traces d'iodothyronines (moins de 1 %).
Ce type de défaut comme les précédents est caractérisé par un état myxoedémateux avec goître et une fixation exagérée de radioiode. La courbe de fixation contraste cependant avec celle du trouble de deshalogénation, en ce qu'on n'observe pas de fuite rapide de radioiode et qu'au contraire la courbe se maintient ici en plateau.
Lorsqu'il a été pratiqué, le dosage du contenu en iode stable du parenchyme thyroidien a toujours été trouvé très bas.

Dans le sérum on note un pourcentage souvent important du radioiode présent sous forme d'iodothyronines, ce qui traduit une activité spécifique élevée.
Le dosage de l'iodémie protéique stable montre des valeurs variables : 4 sont basses, 5 sont normales.
L'observation de WERNER démontre la présence dans le sérum d'une proportion non négligeable d'iodotyrosines, cependant que la désiodation de la DIT est effectuée normalement par les tissus aussi bien dans la thyroide qu'à la périphérie.
L'absence d'un trouble de la deshalogénation est moins clairement démontré dans les 2 observations de GARDNER (7A et B) où l'on note des fractions iodotyrosiniques notables tant dans le sérum que dans les urines. Malgré l'allure de la courbe de fixation qui présente une fuite assez marquée des composés iodés intrathyroidien, la faible intensité de cette fuite relativement aux cas de STANBURY, les chiffres normaux de l'iodémie protéique stable, l'état euthyroidien et la présence de quantités importantes d'iodures dans le sérum et les urines, empêchent l'auteur de se prononcer pour un défaut de la deshalogénation. On peut alors simplement affirmer ici un trouble de la transformation des iodotyrosines en iodothyronines.

Le mécanisme du défaut de couplage des iodotyrosines n'est pas élucidé et on ignore encore :

- s'il s'agit de l'absence d'un enzyme couplant qui n'a encore jamais été mis en évidence, ou bien

- s'il est du à une anomalie de la structure spatiale de la thyréoglobuline.

Cette dernière hypothèse nous semble la plus probable. En effet la formation d'iodothyronines à partir des tyrosines iodées nécessite une structure stéréochimique particulière de la protéine. Certaines protéines riches en tyrosines, ne contiennent cependant pas de thyroxine après iodation.

On peut donc concevoir que le trouble de condensation des iodotyrosines soit dû à une malformation congénitale de la thyréoglobuline. D'ailleurs, il nous semble qu'une telle malformation peut être responsable de tous les défauts métaboliques qui aboutissent à la fabrication d'une hormone anormale

et sans action physiologique. Récemment l'anomalie de la thyréoglobuline a été établie chez deux malades atteints de myxoedème avec goître, par ROCHE, MICHEL et TUBIANA (125). Elle a été reconnue par l'étude des courbes de solubilité de la thyréoglobuline extraite d'un prélèvement de tissu thyroidien ; le domaine de précipitation de la thyréoglobuline normale se situe entre les concentrations de 40 à 48 % de solution de sulfate d'ammonium saturée (voir page 45). Les thyréoglobulines anormales se signalent par une précipitation réduite pour ces concentrations cependant qu'elles continuent à précipiter dans un intervalle de concentration très étalé. (figure 3).
Nous avons relevé les points communs suivants chez les deux sujets dont la thyréoglobuline s'est révélée anormale :

- myxoedème avec goître et hyperfixation thyroidienne,
- pas d'action nette du SCNk,
- Iodèmie protéique stable faible,
- indice de conversion élevé,
- l'hydrolyse du tissu thyroidien montre un excès de MIT par rapport à la DIT et l'absence d'iodothyronines.

Les deux observations diffèrent d'autre part en ce qui concerne :

- la forme des courbes de fixation thyroidienne,
- l'état clinique des malades,
- la concentration en iode stable du tissu thyroidien,
- la présence dans une d'elles d'une fraction d'iodoprotéine insoluble dans la solution de ClN_a physiologique.

La malformation de la thyréoglobuline n'entraîne donc pas une analogie rigoureuse dans les observations relevées, ce qui souligne encore les difficultés d'une classification trop étroite.

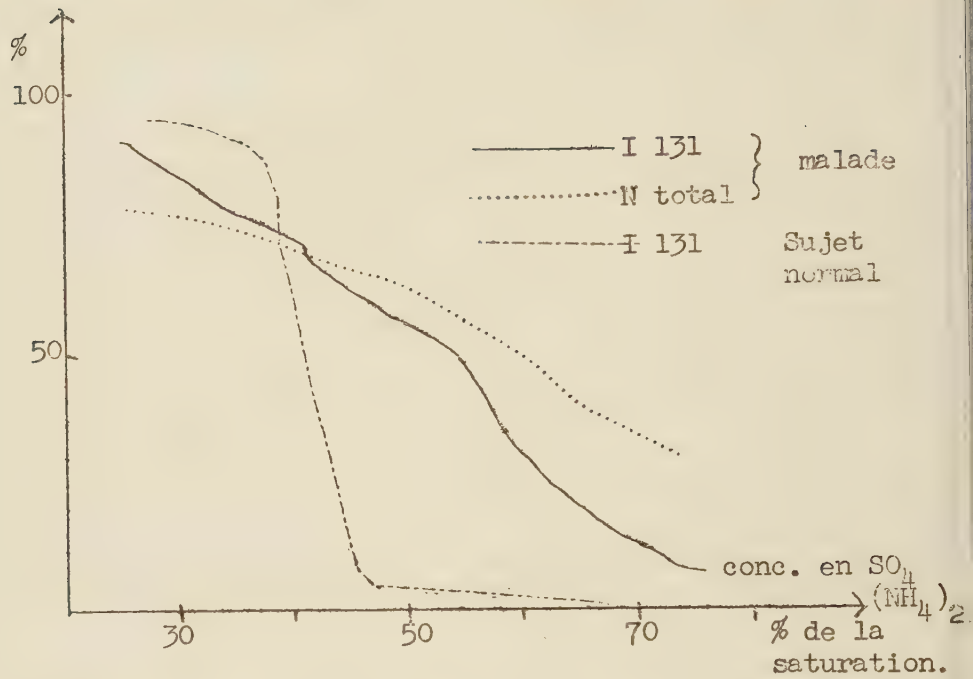


Figure 3 (D'après ROCHE, MICHEL et TUBIANA, (25)
Courbes de relarguage de la thyreoglobuline.

4ème Type : <u>Présence d'iodoprotéines sans activité hormonale dans le sérum.</u>

Ce 4ème type de défaut, qui peut être en relation directe avec une malformation stéréochimique de la proétine mère thyroidienne, est caractérisée par la présence dans le sang de composés organiques iodés dénués d'activité physiologique, voisinant souvent avec des petites quantités d'hormones normales. (Tableau VII).

C'est la présence dans le sérum d'une importante fraction de l'iode organique non extractible par le butanol acidifié qui permet de déceler le trouble. Cette fraction accompagne les albumines à l'électrophorèse. (2 - 3 - 5).

On peut alors penser qu'il s'agit :

- soit de composés iodés de nature protéique ou polypeptidique, insolubles dans le butanol.

- soit d'iodothyroninos fixées irréversiblement sur les séralbumines par suite d'une déficience quantitative des protéines porteuses spécifiques.

Dans 3 observations relevées dans la littérature (voir Tableau VII - 2 - 4A - 5) il apparait que seule la première hypothèse est vérifiée.
Ces composés en effet se résolvent par l'hydrolyse enzymatique en MIT, DIT pour la plus grande part et à un moindre degré en T4 et T3.
La présence de ces composés sans activité hormonale explique l'état myxoedémateux qui peut aller du myxoedème fruste sans goître (WERNER) à l'hypothyroidie légère avec goître (DI GEORGE) et jusqu'à l'hypothyroidie grave avec goître énorme (CHAVARRIA). Dans tous les cas on observe une hyperfixation thyroidienne intense du radioiode et un effet nul du thiocyanate.
On constate d'autre part que la petite portion de l'iode organique qui est soluble dans le butanol se trouve essentiellement sous forme de thyroxine.

Le métabolisme périphérique de la thyroxine et de la diiodotyrosine contrôlé dans l'observation de DE GROOT s'est révélé normal.
Le PBI stable englobe les composés anormaux ; les résultats en sont cependant très faibles. Le chiffre caractéristique del'iode hormonal vrai, serait donné par le BEI 127 (butanol-extractible iodine), mais des difficultés techniques encore mal résolues empêchent ce test d'être pratiqué en série dans les laboratoires.
Le caractère de défaut génétique attaché à ce type de trouble a été démontré dans les observations de Werner et coll. où ce trouble affecte deux enfants d'une même fratrie. L'origine de l'iodémie organique anormale n'est pas encore connue. On suggère soit la possibilité d'une thyréoglobuline anormale, soit d'une protéolyse anarchique ou incomplète de la thyréoglobuline, ces deux éventualités n'étant pas incompatibles.
A signaler que des composés iodés organiques insolubles dans le butanol ont été aussi rencontrés dans des affections diverses : cancer de la thyroide (TATA (146) thyroidites infectieuses (OWEN (101) et myxoedème d'origine hypophysaire (Nous (94).

5ème Type : Anomalie du métabolisme périphérique des Hormones thyroidiennes.

L'iode est perdu pour l'organisme lorsqu'il est excrété sous forme organique. Nous avons vu que l'état de carence dû au défaut de deshalogénation des iodotyrosines, état avant tout un défaut périphérique.
Par suite de l'ignorance où nous sommes en ce qui concerne le métabolisme périphérique des hormones thyroidiennes et leurs formes métaboliquement "actives", il est difficile d'affirmer ce type de défaut concernant l'utilisation cellulaire des hormones thyroidiennes.
HUTCHISON et MAC GIRR (64) ont décrit un cas de myxoedème avec goître lingual résistant au traitement par la thyroxine mais amélioré par la triiodothyronine. Ils interprétent leur observation en postulant l'existence d'un enzyme cellulaire capable de transformer la thyroxine en triiodothyronine, enzyme qui faisait défaut dans le cas étudié.

Dans la majorité des observations de myxoedème avec goître au contraire, l'opothérapie thyroidienne ou les hormones thyroidiennes isolées, donnent de bons résultats qui se traduisent par la régression du goître et une amélioration souvent spectaculaire de l'état psychosomatique.
Ce fait tend à infirmer l'existence d'un défaut périphérique d'utilisation des hormones thyroidiennes.
Cependant un tel argument n'est pas catégorique. On peut concevoir en effet que les hormones thyroidiennes par suite d'une résistance cellulaire, ne puissent subir qu'une transformation métabolique partielle en "forme active". De grandes quantités d'hormones apportées artificiellement auraient alors la possibilité de maintenir le niveau des besoins à la normale, malgré un rendement d'utilisation très bas.
Pour ces raisons il semble intéressant de compléter l'examen des myxoedémateux avec goître par l'étude du métabolisme périphérique des hormones thyroidiennes qui a jusqu'ici été très peu exploré. A cet égard l'étude de la vitesse d'excrétion urinaire de la thyroxine nous parait digne d'intérêt, ainsi que l'évaluation de la quantité d'iode présente dans les urines sous forme organique. L'étude de l'excrétion fecale de la thyroxine, d'accès expérimental moins facile, est susceptible d'apporter des renseignements intéressants sur le rendement d'utilisation de cette hormone. VAN MIDDLESWORTH (152) a en

effet établi que des régimes alimentaires goîtrigènes augmentaient la vitesse de l'excrétion fecale de la thyroxine chez le rat.

Remarque concernant l'aspect génétique du myxoedème sporadique avec goître.

Il n'est pas dans notre propos de traiter des facteurs génétiques qui interviennent dans le déterminisme du myxoedème avec goître, cependant l'étude générale pratiquée ici établit les points suivants :

- il n'est pas rare d'observer 2, 3 ou même 4 cas de myxoedème avec goître dans la même fratrie.
- les père et mère sont toujours cliniquement sains.
- il existe une fréquence élevée de mariages consanguins dans l'ascendance des sujets atteints.

On observe d'autre part que le défaut de Type I (défaut de transformation de l'iode ionique en iode organique apparaît chez 14 individus du sexe masculin et 5 du sexe féminin, Tableau IV), tandis que le défaut de Type III (défaut de couplage des iodotyrosines) porte sur 10 filles et 2 garçons (Tableau VI).
Peut-on penser que le sexe intervient pour déterminer le défaut métabolique ?
Si on nie cette participation du sexe et si on fait l'hypothèse que le défaut survient avec une fréquence égale dans les deux sexes, on peut considérer que la probabilité d'apparition du défaut pour chaque sexe obéit à la loi binomiale et qu'elle est égale à 1/2.
Si on effectue le calcul de probabilité dans ces conditions :

$$P_n^s = C_n^s \quad p^s \quad q^{n-s} \quad \text{avec } p = q = 1/2$$

Le coefficient C du binôme est égal à :

$$C_n^s = \frac{n\,!}{s\,!\;(n-s)\,!}$$

Défaut de Type I : $n = 19$, $s = 5$ $P = 0{,}028.\ 10^{-8}$

Défaut de Type III : $n = 12$, $s = 2$ $P = 0{,}026.10^{-5}$

Il résulte de ces chiffres que l'hypothèse selon laquelle les défauts envisagés surviennent avec la même probabilité dans les deux sexes, se trouve infirmée. Au contraire l'influence du sexe sur le trouble métabolique est très significative.
Cette constatation démontre que le défaut d'oxydation de l'iode ionique capté par la glande affecte plus spécialement les garçons tandis que le défaut de couplage des iodotyrosines s'exerce de préférence sur les filles et par conséquence qu'il s'agit de deux défauts génétiques bien individualisés. Il serait intéressant, lorsque l'on aura réuni une information plus ample, d'appliquer cette enquête aux défauts de Type II (défaut de deshalogénation des iodotyrosines) et III (défaut de leur condensation) pour voir s'il s'agit là de deux troubles fondamentalement différents, opinion qui est mise en doute par certains qui considèrent ces défauts comme deux manifestations possibles d'un même trouble du passage des iodotyrosines aux iodothyronines.

Tableau IV - 1er Type : Défaut de transformation de l'iode ionique en iode organique.

Observations et Auteurs	AGE	SEXE	Goître	Etat clinique	Fixation % maximum	Epreuve au SCNK	Indice d'I. organiq. serique	PBI 127 µg/100ml	I thyroid.	I serique	I urinaire
-1- STANBURY 1950 (136) A	16	F	+	hypothyr.	intense	+		1,02	1⁻		
B	23	M	+	«	«	+		0	1⁻		
C	13	M	+	«	«	+		1,4			
-2- STANBURY 1955 (139) C'	17	M	+	«	68		nul	0,9	1⁻	1⁻	
-3- STANBURY 1951 (134)	13	F	+	«	intense	+		0,4			
-4- JACKSON 1954 (66)	4m	F	+	«	intense	+					
-5- LELONG 1956 (79)	10	M	0	«	50	+					

-6- SCHULTZ 1957 (131)	34	M	+	«	33	+	0,03	1,4			
-7- CLAYTON 1958 (25) A	15	F	+	euthyroid.	intense	+		8		T4+T3	
B	2	M	+	«	«	+					
C	9	M	+	«	«	+					
D	4	M	+	«	«	+					
-8- DECOURT 1958 (30)	60	M	+	myxoed. acquis	48					I^- 98 %	
-9- ROCHE 1959 (106)	3m	M	+	hypothyr.	15		nul		I^-		
-10- HADDAD 1959 (53)	15	M	+	hypothyr.	20	+	nul	1,3	I^- + 1 composé inconnu		
-11- GARDNER 1959 (47) A	17	M	+	hypothyr.	57	+	0,09	0,4	I^-+MIT <1%	I^-	I^-
B	31	M	+	«	59	+	0,04	0,7	I^-	I^-	I^-
C	22	F	0	«	14	+	0,14	0,8	I^-	I^-	I^-
D	49	M	+	« légère	36	+	0,17	3,1	I^-,MIT, DIT,T4	I^- T4 traces	I^- MIT.DIT traces

TABLEAU V - Défaut de deshalogénation des iodotyrosines

Observations et auteurs		AGE	Sexe	Goître	Fixation % maximum	Fraction I organique serum 24h.	PBI 127 µg/100 ml	Desiod. intra thyr. DIT 131	Desiod. periph. DIT 131	I serique	I urinaire
-1- STANBURY 1955 (137)		27	M	+	74 fuite		0,5	anormale	anormale	I^-MIT DIT	I^-MIT DIT + c. inconnus
-2- STANBURY 1956 (138)	A	25	M	+					anormale		I^-DIT + c. inconnus
	B	12	F	+	68 fuite		2,3		anormale	I^-MIT DIT	
-3- HORST 1956 (62)	A	16	F	+	69	79 (48h)					I^-DIT c. inconnus
		17	F	+	55	82 (48h)					
-4- MAC GIRR 1956 (85)	A	2	M	+	50 fuite	élevé				I^-MIT DIT T4 ?	I^-MIT DIT c. inconnus
	B	24	F	+	75 fuite	35	1,8				
-5- CHOUFOER 1960 (24)	A	14	F	+			0,3	anormale		I^-MIT DIT	
	B	5	M	+	67 fuite		2,6				
	C	1	F	+	60	65	0,5			T4 (96h)	I^-MIT DIT c. inconnus

TABLEAU VI - Défaut de couplage des iodotyrosines

Observations et auteurs	AGE	SEXE	Goître	Etat clinique	Fixation % maximum	PBI 127 µg/100 ml	Desiod. perip. de DIT 131	I Thyroidien	I serique	I urinaire
-1- STANBURY 1955 (139)	25	F	+	hypoth.	99	3,5		MIT DIT traces T_4	T4 et T3	
-2- LELONG 1956 (79)	10	F	+	hypoth.	60	1	normal	DIT MIT 90 % I^- 8 % T_4 1 %	T4	
-3- WERNER 1957 (156)	5	F	+	hypoth légère	82		normal	MIT DIT 68 % I^- 31 % T_4 1 %	(3e jour) MIT DIT 13 % I^- 62 % T_4 8 %	
-4- JOSEPH 1958 (69)	3	F	0	hypoth.	77		normal			
-5- DEBRE 1958 (29) A	11	F	+	nanisme	86	0,5		MIT DIT 80 % I^- 10 % T4 T3 0 %		
B	10	M	+	nanisme	69	2,5		I^- MIT DIT pas de T4 T3		

-6- NEIMAN 1959 (99)	A	12	M	+	hypoth.	67	4		MIT DIT pas T4 T3		1⁻ 60 %
	B	16	F	+	«	39	6		id		1⁻ 90 %
	C	3	F	0	«	34			MIT DIT traces T4	T4 T3	
-7- GARDNER 1959 (47)	A	61	F	+	euthyr.	14	4,4		(32 h.) MIT DIT 60 % 1⁻ 17 % (78 h.) MIT DIT 52 % 1⁻ 17 %	MIT DIT 8 % 1⁻ 34 % MIT DIT 6 % 1⁻ 20 %	MIT DIT 30 % 1⁻ 67 % MIT DIT 16 % 1⁻ 78 %
-8- CHOUFOER 1960 (24)		34	F	+	hypoth. légère	76	1,3	normal	MIT DIT 80 % 1⁻ 10 % T4 1	(72h. 1⁻ T4 T3 traces	(2.4è j) 1⁻

Tableau VII - Présence dans le sérum, d'Iodoprotéines sans activité hormonale.

Observations et Auteurs	AGE	Sexe	Goître	Fixation % maximum	PBI 127 µg/100 ml	Fraction I organique sérum 24 h.	% I 131 PBI 131 extrait insol. par butznolbutanol	Hydrolyse du PBI 131 insol. butanol	I urinaire
-1- DI GEORGE 1957 (34) 1e examen	7,5	F	+	64	7,7	66 %	85 % T4 3 traces 1	-	-
2e examen	8,5			58	3	-	- -	-	-
-2- DE GROOT 1958 (31)	28	F	+	59	2	-	60 % T_4 T_3	MIT-DIT T_4 T_3	-
-3- DEROME 1958 (33)	7	M	+	77	3	62 %	77 % T_4	-	-
-4- WERNER 1960 (155) A	6	M	+	67	3,4	-	43 % -	MIT-DIT 62 %	-
B	4	F	0	-	4	-	39 % -		-
-5- CHAVARRIA 1960 (23)	23	F	+	90	3	92 %	90 % -	MIT DIT T_4 T_3	MIT DIT T_4 T_3

CHAPITRE III

LE MYXOEDEME AVEC ANOMALIE DE SYNTHESE OU D'UTILISATION DE L'HORMONE.

B. RESULTATS PERSONNELS.

Nous avons étudié plus particulièrement certaines des plus intéressantes parmi les observations recueillies dans notre laboratoire et dont les caractéristiques biochimiques essentielles sont données dans les Tableaux I, II et III.

Nous en rapportons ici les résultats, les classant sous quatre rubriques différentes :

1) Présence d'une importante fraction iodée organique inextractible par le butanol : II observations.

2) Coexistence d'un goître et d'une fixation thyroïdienne quasi nulle du radioiode : I observation.

3) Un cas de myxoedème avec goître et iodotyrosinurie : I observation.

4) Myxoedèmes avec troubles du métabolisme périphérique de l'iode : 3 observations.

-:-:-:-

1) PRESENCE D'UNE IMPORTANTE FRACTION IODEE ORGANIQUE INEXTRACTIBLE PAR LE BUTANOL.

Observation I : Enfant LAUR.

Il s'agit d'un enfant prématuré myxoedémateux, porteur d'un goître parenchymateux diffus apparu à l'âge de 3 ans et remi. A l'âge de 4 ans, l'enfant est hospitalisé pour retard psychomoteur et goître. Il mesure 97 cm et pèse 13 kg 600. Il subit alors un premier examen au radioiode (octobre 1953). les résultats en sont les suivants (Tableau VIII).

	THYROIDE	SERUM		
Temps après dose.	Fixation % de dose.	% dose/litre sérum A	Fraction I organique B	Indice I organique A x B
6 h	95	1,15	95,2 %	1,1
24 h	86	5,37	98,7 %	5,3
3 j	73	8,08	98,9 %	8,0
5 j	69	-	-	-
10 j	57	8,88	80 %	7,1

TABLEAU VIII

la fixation thyroïdienne du radioiode est très nettement exagérée, avec un maximum précoce et un angle de fuite notable. (figure 4). La quasi totalité de l'iode circulant est sous forme organique. Les taux présents dans le sérum dépassent de très loins les valeurs normales, ce qui a nécessité pour la représentation graphique, l'utilisation d'une échelle aux valeurs inhabituellement élevées.

Les résultats sont témoins de l'hyperactivité de la glande, ils posent la question de l'efficacité physiologique de l'iode organique délivré par le corps thyroïde.

Soumis à un traitement à l'extrait thyroïdien (0,05 g par jour) l'enfant fait l'objet d'une seconde épreuve au radioiode en mars 1954. (figure 4. Tableau IX).
A cette époque, le goître a diminué de volume et une certaine amélioration psychique s'est manifestée.

a thyroïde fixe encore l'iode avec avidité.
i les pourcentages d'iode protéique marqué présent dans le ang sont encore élevés, l'indice d'I organique est plus faible t contraste avec les chiffres obtenus dans le premier examen.

	THYROIDE	SERUM		
Temps après dose.	Fixation % de dose.	% dose/litre sérum A	Fraction I organique B	Indice I organique A x B
6 h	56	1,74	7,3 %	0,12
24 h	73	0,13	89,6 %	0,11
2 j	70	0,34	96,0 %	0,32
3 j	67	0,50	97,0 %	0,48
4 j	59	0,66	86,0 %	0,56
5 j	67	0,84	93,0 %	0,78
8 j	60	1,05	96,2 %	1,01
9 j	60	1,12	96,6 %	1,08

TABLEAU IX

Le traitement est poursuivi de façon satisfaisante avec ,15 g d'extrait thyroïdien quotidien. L'amélioration psychi- ue s'accentue.
'enfant est revu en Avril 1955 pour un 3e examen au radioiode près 4 mois d'arrêt du traitement. Le goître a totalement isparu.

es résultats sont alors les suivants : (figure 4. Tableau X).

TABLEAU X

	THYROIDE	SERUM		
Temps après dose.	Fixation % de dose.	% dose/litre sérum A	Fraction I organique B	Indice I organique A x B
6 h	72			
24 h	73	0,25	92 %	0,23
3 j	77			
4 j	75			
6 j		2,10	98 %	2,05
13 j		3,12	98,4 %	3,05
PBI 127 µg/100 ml : 11,7				

On note par rapport au précédent examen une augmentation de l'hyperactivité de la glande : la fixation est toujours fortement supérieure à la normale, tandis que l'élimination urinaire est faible ; l'indice d'iode organique du sérum est en hausse. Cette tendance est probablement due à l'arrêt depuis 4 mois du traitement par l'extrait thyroïdien.
La présence permanente d'une fraction iodée organique très importante dans le sérum, jointe à la valeur élevée de l'iodémie protéique stable semble indiquer que des composés iodés organiques dénués d'activité hormonale, sont présents dans la circulation.

Sous l'effet du traitement repris et continué régulièrement, l'enfant s'est normalisé du point de vue clinique.(11 ans, 131 cm. 28 kg). Aucun signe d'hypothyroïdie n'est décelé en Mars 1960 lors d'un 4e examen au radioiode dont voici les résultats : (figure 4. Tableau XI).

	THYROIDE			
Temps après dose.	Fixation % de dose.	% dose/litre sérum A	Fraction I organique B	Indice I organique A x B = C
6 h	29,5	0,13	73,5 %	0,10
24 h	38	0,13	73,5 %	0,10
3 j	28	0,09	89 %	0,08
PBI 127 µg/100 ml : 9,7				

TABLEAU XI

A l'examen clinique normal correspond un examen biologique qui s'est normalisé dans une grande mesure.
Les courbes de fixation et d'élimination urinaire ont repris une allure normale.
On note cependant un indice hormonal faible et un PBI 127 élevé.
Le trouble métabolique responsable de l'état de myxoedème a-t-il disparu ?
Pour essayer de répondre à cette question, nous avons pratiqué l'extraction par le butanol des composés iodés organiques

TABLEAU XII

	I organique Fraction extraite D	Indice Hormonale vrai E=CxD	Indice I organique inextractible F=C-E
24 h	30 %	0,03	0,07
3 j	68 %	0,05	0,03

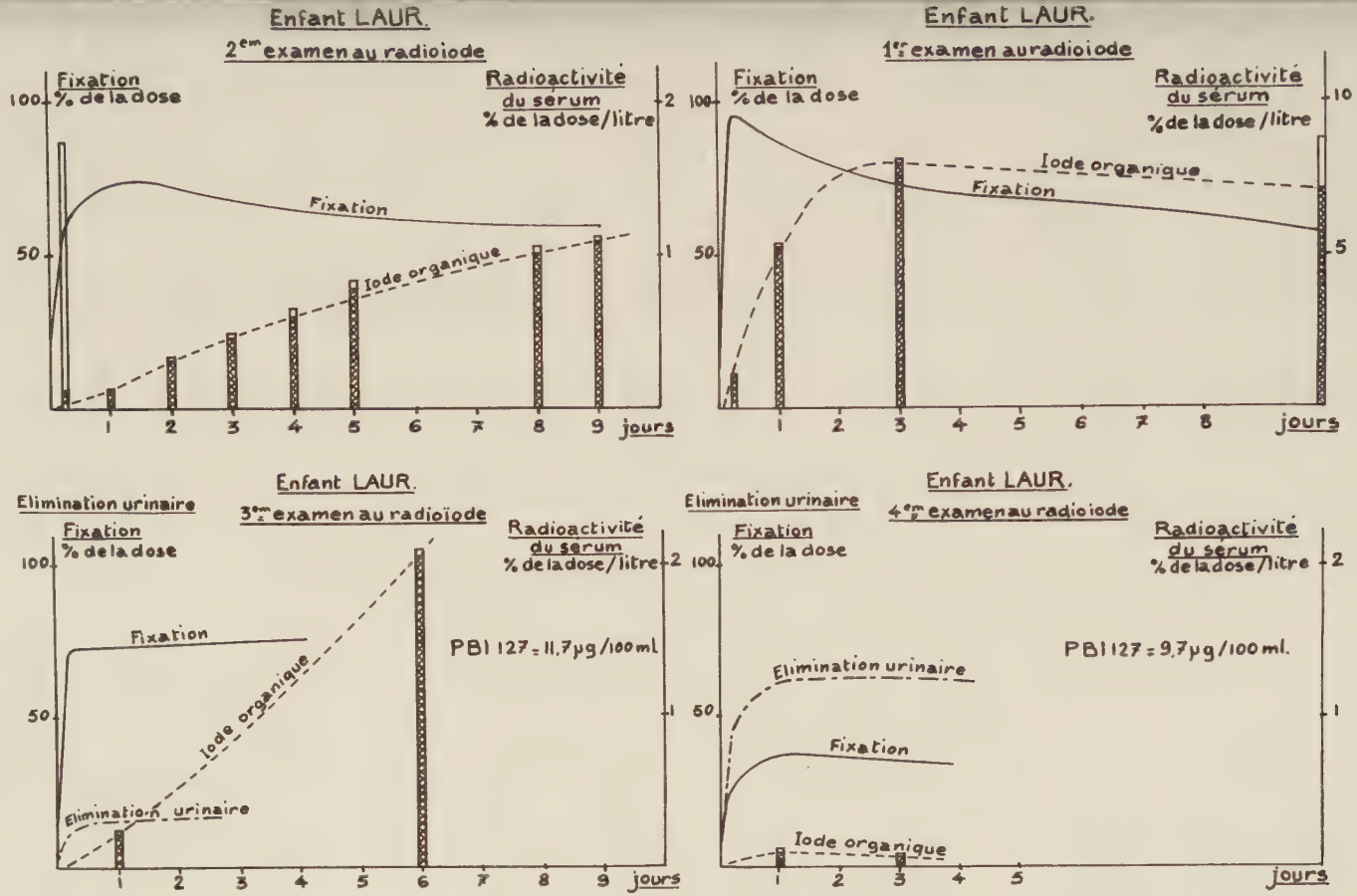


Figure 4 - Tableau synoptique des résultats des 4 épreuves au radioiode

Ces résultats indiquent que le trouble métabolique persiste et qu'il peut être constitué par l'élaboration d'une hormone anormale et physiologiquement inactive, à côté d'une petite quantité d'hormone normale. L'indice hormonal vrai, qui ne doit comprendre que l'iode organique soluble dans le butanol appartenant à la thyroxine et à la triiodothyronine, est très faible.

L'étude de l'élimination urinaire montre un pourcentage d'iode organique urinaire qui est normal, en particulier l'indice d'iode organique urinaire (IOU) est normal (voir page 67). (Tableau XIII).

temps après dose	Total éliminé % de dose A	% total cumulé B	Fraction I organique C	% I org. de dose A × C	% I. org. cumulé D	Indice organiq. urinaire
0- 24 h.	60,4	60,4	0,78 %	0,46	0,46	7,6
24 - 48 h.	0,9	61,3	12 %	0,12	0,58	8,4
48 - 72 h.	0,4	61,7	9,2 %	0,03	0,61	8,9

URINE - TABLEAU XIII

Solubilité de l'iode organique urinaire

Temps après dose	I organique fraction extraite par le butanol	% de l'iode organique soluble dans les alcalis
0 - 24 h.	51,2 %	80,3 %
24 - 48 h.	55,0 %	77, 4%

On remarque que la moitié de l'iode organique urinaire est constituée par des composés iodés insolubles dans le butanol. La fraction soluble dans le butanol passe dans la soude à raison de 80 %, ce qui tend à prouver qu'elle est constituée pour la majeure partie par des iodotyrosines ou homologues. Vue la faible excrétion urinaire d'iode organique, ces iodotyrosines sont quantitativement peu importantes et la radio-

activité est trop faible pour qu'on puisse les mettre en évidence par chromatographie.

En considération des résultats précédents, il a paru intéressant de contrôler la désioduration périphérique de la diiodotyrosine. Après injection intraveineuse de 15 µc de DIT marquée, nous avons retrouvé dans les urines:

Temps après dose	I éliminé % de la dose A	Fraction I. organique B	I. organique % de la dose A × B	I. organique % cumulé
2 h	25,6	21,98 %	5,62	5,62
4 h.	8,95	10,74 %	0,96	6,58
6 h.	4,39	9,37 %	0,41	6,99
8 h.	2,56	8,76 %	0,22	7,21
24 h.	6,96	8,85 M	0,62	7,83

TABLEAU XIV

Le pourcentage de DIT non désiodurée est inférieur à 8 % au bout de 4 heures ; on peut donc considérer la désioduration périphérique de la DIT comme normale.

Dans cette observation nous avons mis en évidence une anomalie de la synthèse hormonale. La glande délivre des composés iodés organiques sans activité physiologique et inextractibles par le butanol.
L'effet du traitement est très satisfaisant et rétablit une compensation qui permet à l'enfant de supporter sans trouble important des petits arrêts de traitement de 5 à 6 mois, ce qui manifeste que le trouble est partiel et n'empêche pas la formation d'une petite quantité d'hormone normale.
L'excrétion urinaire et le métabolisme périphérique de la DIT se sont révélés quantitativement normaux.

Observation 2 : Enfant HERB.

HERB. Bernadette est née le 21 Juin 1952. Elle manifeste dès l'âge de 3 ans, un retard psychique et staturo pondéral. L'enfant n'a pas encore reçu de traitement thyroïdien quand un premier examen au radioiode est pratiqué à l'âge de 5 ans. Il révèle une hyperfixation thyroïdienne avec un maximum de 71 % de la dose à la 24e heure.
L'élimination urinaire est par contre réduite (28 % à la 24e h). La radioactivité du sérum est nulle et ne permet pas de fractionnement. L'iodémie protéique stable présente une valeur élevée : 8,1 µg pour 100 ml de sérum.

Ces résultats orientent la thérapeutique vers un traitement par l'extrait thyroïdien qui provoque une amélioration sensible du développement physique et intellectuel.

L'enfant est revue en Octobre 1959, après 16 jours d'arrêt du traitement thyroïdien.

Mensurations : 108 cm. 21 kg 200 à l'âge de 7 ans.

Une seconde épreuve au radioiode est effectuée.
Les résultats sont les suivants : (Tableau XV - figure 5)

THYROIDE						
Temps après la dose			6 h.	24 h.	48 h.	
Fixation % de la dose			4,7	12,0	14,0	
SERUM 24 ème HEURE						
% dose par litre A	Fraction I. organiq. B	Indice I. org. C = A×B	I. organ. fraction extraite D	Indice Hormonal vrai E = C×D	Indice I. org. inextract. F = C-E	PBI 127 µg 100 ml
1,69	48 %	0,81	32 %	0,26	0,55	5,6

TABLEAU XV

Observation 3 : Enfant BONI.

BONI, Brigitte, née le 4 Mai 1959 présente à 5 mois les signes cliniques d'un myxoedème typique.
Mensurations : 57 cm, 5 kg 700.
Deux examens au radioiode sont effectués à cet âge (Octobre 1959) l'un avant, l'autre après injections de thyréostimuline.
Résultats : (Tableau XVI - Figure 5).

THYROIDE						
Temps après la dose				6 h.	24 h.	48 h.
Fixation % de la dose		avant TSH		18,0	6,0	1,7
		après TSH		15,0	6,0	2,0
SERUM 24 ème HEURE						
% dose par litre A	Fraction I organique B	Indice I organiq. C = A×B	I. org. fract. extrait. D	Indice hormon. vrai E = C×D	Indice I. org. inextr. F = C-E	Rapport E/F
Avant TSH 9,01	87 %	7,86	31 %	2,62	5,24	0,50
Après TSH 5,82	82 %	4,77	60 %	2,86	1,91	1,44
PBI 127		Avant TSH 5,0 µg/100 ml				
		Après TSH 2,8 µg/100 ml				

TABLEAU XVI

L'hypofixation thyroïdienne est nette et la courbe de la radioactivité thyroïdienne en fonction du temps montre une fuite rapide du radioiode hors de la thyroïde.
La radioactivité sérique est très élevée et la conversion en iode organique est presque totale dès la 24e heure.
Un tiers seulement de cet iode organique du sérum est extractible par le butanol.

L'injection de thyréostimuline ne modifie ni l'importance de la fixation thyroïdienne, ni l'allure de la courbe avec angle de fuite. Elle se traduit cependant par une diminution de la radioactivité sérique et de la fraction inextractible.

Le rapport $\frac{\text{Indice d'iode organique extractible}}{\text{Indice d'iode organique inextractible}}$ passe de 0,50 à 1,44. On observe de plus, sous l'effet de la TSH, une diminution marquée de l'iodémie protéique stable.

Observation 4 : Enfant ALL. B.

Brigitte ALL., née le 15 Octobre 1958 a été reconnue myxoedémateuse en Juillet 1959 et présente de surcroît une anomalie rénale.
L'enfant a été traitée à l'extrait thyroïdien à l'âge de 10 mois.
Elle a manifesté des signes d'intolérance rénale.

Un double examen au radioiode est pratiqué avant et après thyréostimuline en Octobre 1959, un mois et demi après l'arrêt du traitement.

Résultats.... (Tableau XVII - Figure 5).

THYROIDE						
Temps après dose				6 h.	24 h.	
Fixation % de la dose		Avant TSH		4	1	
		A près TSH		2	0,7	
SERUM 24 ème heure						
% dose par litre A	Fraction I organique B	Indice I organiq. C = A × B	I. organ. fraction extraite D	Indice Hormon. vrai E = C×D	Indice I. org. inextr. F = C-E	Rapport E/F
Avant TSH 2,93	38 %	1,11	43 %	0,48	0,63	0,76
Après TSH 2,56	53 %	1,36	65 %	0,88	0,48	1,83
PBI 127		Avant TSH	2,6 µg/100 ml			
		Après TSH	1,9 µg/100 ml			

La fixation thyroïdienne est sensiblement nulle et aucune fixation sous linguale n'est détectée.

On note cependant une fraction iodée organique importante dans le sérum de la 24e heure.
Une partie des composés iodés organiques marqués n'est pas extractible par le butanol.
La thyréostimuline n'a pas d'effet sur la fixation.
Elle provoque cependant une diminution de la fraction inextractible, et par là une augmentation de l'indice hormonal, ce qui est manifesté par l'augmentation du rapport E/F.
L'iodémie protéique stable, dont la valeur est caractéristique de l'état myxoedémateux, se trouve diminuée sous l'action de la TSH.

Observation 5 : Enfant GASC.

Jean Louis GASC. est né le 7 Décembre 1957 et manifeste depuis l'âge de 3 mois un retard de développement statural.
En Janvier 1960, il présente un aspect myxoedémateux typique.
Mensurations : 69 cm. 8 kg 800.
On pratique un double examen au radioiode, avant et après thyréostimuline.
Les résultats sont les suivants : (Tableau XVIII - Figure 5).

THYROIDE			
Temps après dose	6 h.	24 h.	48 h.
Fixation % de la dose avant TSH	5	7	7
Fixation % de la dose après TSH	6	5	5

SERUM 24 ème heure						
% dose par litre A	Fraction I organiq. B	Indice I organiq. C = A×B	I. organi. fraction extraite D	Indice Hormon. vrai E = C×D	Indice I. org. inextr. F = C-E	Rapport E/F
Avant TSH 6,67	47 %	3,13	22 %	0,69	2,44	0,28
Après TSH 2,82	45 %	1,27	48 %	0,61	0,66	0,92
	PBI 127	3,0 µg / 100 ml 2,6 µg / 100 ml				

La fixation thyroïdienne est faible et très inférieure à la normale. Cependant, l'activité fonctionnelle du corps thyroïde est intense et la conversion de l'iode ionique en iode organique est très importante.
La fraction de la dose présente dans la circulation est au minimum 13 fois plus forte que la valeur normale.
Les 3/4 de l'iode organique du sérum de la 24e heure sont inextractibles par le butanol.
L'effet de la thyréostimuline est négatif en ce qui concerne la fixation thyroïdienne de radioiode.
Sur l'iodémie protéique, on observe les actions déjà notées dans les cas précédents :

- diminution de la radioactivité sérique.
- diminution de la fraction organique non extractible qui demeure encore importante.
- indice hormonal peu modifié.
- augmentation du rapport E/F.
- tendance à la diminution de la valeur de l'iodémie protéique stable.

Observation 6 : Enfant ALL. Y.

Yvette ALL. est née le 6 Janvier 1959. On pratique un examen au radioiode à l'âge de 14 mois pour étudier l'influence de la thyroïde sur le retard staturopondéral, dans signes nets d'hypothyroïdie, qui est constaté chez cet enfant.

Résultats .../... (Tableau XIX - Figure 5).

THYROIDE						
Temps après la dose			6 h.	24 h.	48 h.	
Fixation % de la dose			35	40	30	
SERUM 24 ème heure						
% dose par litre A	Fraction I. organ. B	Indice I. organ. C = A×B	I. organ. fraction extraite D	Indice Hormon. vrai E = C×D	Indice I. org. inextr. F = C-E	PBI 127 µg/100 ml
2,64	86 %	2,27	48 %	1,09	1,18	3,8

La fixation thyroïdienne est normale, mais la moitié de l'importante fraction iodée organique présente dans le sérum de la 24e heure est sous une forme insoluble dans le butanol.

Observation 7 : Enfant MAS.

Cette fille, née en 1933 a été adressée à l'âge de 10 ans à la Clinique médicale infantile de LYON pour retard de développement physique et intellectuel. L'observation est rapportée par UZAN (151 bis) qui l'a suivi jusqu'en 1955.
A cette époque, la malade a été examinée 3 fois au radioiode, deux fois avant et après thyréostimuline à l'âge de 20 ans, une autre fois à l'âge de 22 ans. Les résultats de ces épreuves sont résumés dans le tableau XX. (Figure 6).
Les deux premiers examens montrent une absence totale de fixation thyroïdienne et cependant une ébauche de synthèse hormonale, très légèrement augmentée sous l'action de la thyréostimuline. Le troisième examen confirme l'absence total de fixation thyroïdienne cependant que la sécrétion d'iode organique à la 24e heure est pratiquement normale. La valeur de l'iodémie protéique stable est faible. En 1955, le résultat du traitement est bon quant à l'aspect physique du sujet, moins favorable du point de vue mental. La synthèse de composés iodés organique démontrée par l'examen au radioiode n'est pas compatible avec la fixation cervicale nulle et on ne trouve pas d'explication à cette discordance.

Nous avons revu la malade en Février 1960. L'aspect s'est normalisé mais elle demeure arriérée du point de vue mental. Elle n'a pas reçue de traitement thyroïdien depuis plusieurs mois.

Un nouvel examen au radioiode (tableau XX) est caractérisé par la mise en évidence d'une fixation linguale très nette qui explique la fraction de l'iode organique présente dans le sérum de la 24e heure.

L'étude de la solubilité dans le butanol montre que 61 % seulement de l'iode organique est extractible. La valeur de l'iodémie protéique stable est trouvée normale.
Le dépistage de la thyroïde ectopique, passée inaperçue jusqu'ici, a jeté un jour nouveau sur cette observation suivie de longue date et permis de mieux la comprendre.

	THYROIDE	SERUM			URINE
Temps après dose	Fixation % de la dose	% dose par litre A	Fract. I organiq. B	Indice I. organiq. C = AXB	Elimination urinaire cumulée % de dose
1 er examen avant TSH					11/1953
9 h.	1	2,44	5 %	0,12	61
24 h.	0	0,67	7 %	0,04	98
48 h.	0	0,13	23 %	0,02	99
2ème examen après TSH					11-1953
6 h.	1,1	3,20	3 %	0,09	-
24 h.	2,3	0,58	13 %	0,07	93,8
48 h.	1,5	0,18	54 %	0,09	91,5
3ème examen					2/1955
24 h.	1,4	0,53	36 %	0,19	96,8
		PBI 127 = 1,5 µg/100 ml			
4ème examen					2,1960
24 h.	1,4 L 16,5	0,48	34 %	0,16	47
48 h	1,4 15				52
		PBI 127 = 7,5 µg/100 ml I. org. fract. ext. 24 h. D = 61 % Indice Horm. vrai 24 h E = 0,09 Indice I. org. inextr. 24 h. F = 0,07			

TABLEAU XX

Observation 8 : Enfant VERM.

Cette fille née en 1948 a été normale jusqu'à l'âge de 4 ans. A partir de ce moment, elle est devenue calme, a cessé de jouer et a présenté un arrêt de croissance.
L'état de myxoedème a été reconnu en 1957 et le traitement thyroxinien a apporté quelque amélioration mais a été interrompu.
Revue en Juillet 1960, la malade présente un nanisme dysharmonieux.
Mensurations : 120 cm et 30,500 kg à l'âge de 11 ans et demi.
L'examen au radioiode donne les résultats suivants :
(Tableau XXI - Figure 6).

THYROIDE			
Temps après dose	6 h.	24 h.	48 h.
Fixation cervicale	0	0,6	0,6
Fixation linguale (% de la dose)	3,6	11,5	12

SERUM						
Temps après dose	% dose par litre A	Fraction I organiq. B	Indice I organiq. C = AXB	I org. fract. extrait. D	Indice Hormonal vrai E = CXD	Indice I. organiq. inextract. F = C-E
24 h.	1,07	34 %	0,36	51 %	0,18	0,36
4 j.	0,58	98 %	0,57	90 %	0,51	0,06
PBI 127 = 3,7 µg/100 ml						

TABLEAU XXI

La conversion de l'iode ionique en iode organique est élevée, même dans le sérum de la 24e heure.
La détection d'une fixation ectopique permet d'expliquer cette constatation.
L'indice hormonal à la 24e heure est sensiblement normal tandis que l'iodémie protéique stable est caractéristique d'un myxoedème modéré.

On remarque que la moitié des composés organiques délivrés par la thyroïde et présents dans le sérum de la 24e heure, n'est pas extractible par le butanol.
Au contraire, l'extractibilité est presque complète au bout du 4e jour après la dose traceuse et la chromatographie permet d'identifier à la thyroxine l'iode organique circulant extractible.
Dans cette observation l'apparition de composés iodés organiques insolubles dans le butanol est donc précoce après l'administration du radioiode et leur disparition est rapide cependant que la fraction hormonale augmente.

Il faut encore noter dans ce cas, que la thyroïde ectopique a permis de maintenir un état euthyroïdien jusqu'à l'âge de 4 ans mais que depuis lors, la compensation n'a pu être maintenue, soit par suite de l'épuisement des fragments thyroïdiens ectopiques, soit par suite de l'augmentation des besoins nécessités par la croissance de l'enfant.

Observation 9 : Enfant ALLA.

Le myxoedème a été soupçonné à l'âge de 2 ans par suite du retard de croissance, de l'hypothermie et de la constipation du sujet. Le sujet depuis lors, a subi des traitements discontinus. Revu en Octobre 1960 alors qu'il est âgé de 16 ans, il subit un double examen au radioiode 131, avant et après administration de thyréostimuline.
L'extrait thyroïdien a été arrêté en avril 1960.

résultats .../... (Tableau XXII - Figure 6).

D'abord étonné de l'absence de fixation cervicale de l'iode 131, on a reconnu une fixation linguale très nette (figure 1).
Cette thyroïde ectopique est fonctionnelle et délivre une quantité de composés iodés peu inférieure à la normale, si on en juge par la valeur de l'iode stable.
Cependant l'extraction de l'iode organique du sérum par le butanol montre qu'une forte proportion de cet iode organique est inextractible et ne peut constituer de l'hormone utilisable par les tissus.

La thyréostimuline produit une normalisation de l'hormonémie

THYROIDE						
Temps après la dose			2 h.	6 h.	24 h.	48 h.
Fixation % de la dose	cervicale	avant TSH	0	1	2	2
		après TSH	0	0	0	0
	linguale	avant TSH	5	15	28	26
		après TSH	0	8	18	14

SERUM 24 ème HEURE						
% dose par litre A	Fraction I organiq. B	Indice I organiq. C = A×B	I organiq. fraction extraite D	Indice hormonal vrai E = C×D	Indice I organiq. inextract. F = C-E	Rapport E/F
	Avant TSH					
0,59	38 %	0,22	40 %	0,09	0,13	0,69
	Après TSH					
1,41	63 %	0,89	80 %	0,69	0,24	2,7
PBI 127		avant TSH 4,3 µg/100 ml				
		après TSH 3,0 µg/100 ml				

TABLEAU XXII

elle augmente l'extraction de l'iode organique en même temps que la quantité de composés hormonaux circulant. (Rapport E/F augmenté). Alors que la réponse à la TSH est positive en ce qui concerne la production d'iode hormonal, on observe une diminution de fixation de la thyroïde linguale.

Observation 10 : Enfant DANA.

Jacques DANA. est né le 25 janvier 1958. Il présente depuis l'âge de 1 an un retard de croissance ainsi qu'un retard psychomoteur. Traité sans succès pour rachitisme, le fonctionnement thyroïdien est contrôlé à l'âge de 3 ans par un examen au radioiode pratiqué avant tout traitement thyroïdien.

Résultats : (Tableau XXIII - Figure 6).

THYROIDE						
Temps après la dose				6 h.	24 h.	48 h.
Fixation % de la dose				1,7	5,3	3,3
SERUM 24 èME HEURE						
% dose par litre A	Fraction I organiq. B	Indice I organiq. C = A×B	I Organiq. fraction extraite D	Indice hormonal vrai E = C×D	Indice I. organiq. inextract. F = C-E	PBI 127 µg/ 100ml
3,48	22 %	0,77	70 %	0,53	0,24	4,9

TABLEAU XXIII

La thyroïde linguale soupçonnée a été confirmée par le scintillogramme, mais elle fixe très peu de radioiode. Malgré l'hypofixation la production de composés iodés organique est manifeste.

Une petite fraction non extractible est mise en évidence dans le sérum de la 24e heure.
La valeur de l'iodémie protéique stable est trouvée peu diminuée par rapport à la normale.

Observation 11 : Enfant BRES.

Il s'agit d'une fille de 5 ans et demi, qui présente un net retard de croissance sans anomalie du développement psychique, qui s'est manifesté à partir de l'âge de 4 ans. Résultats de l'examen au radioiode (l'enfant n'a pas encore subi de traitement thyroïdien). (Tableau XXIV - Figure 6).

Le compteur localisateur permet de déceler une fixation sous linguale faible qui est confirmée par le scintillogramme. La conversion en iode organique est importante et l'indice d'iode organique élevé. L'iodémie protéique stable présente une valeur modérément abaissée. La totalité de l'iode organique présent dans le sérum de la 24e heure existe sous une forme inextractible par le butanol et dénuée d'activité hormonale.

THYROIDE		
Temps après dose	6 h.	24 h.
Fixation % de la dose — cervicale	1	5
Fixation % de la dose — linguale	5	11

SERUM 32 H.						
% dose par litre A	Fraction I organique B	Indice I organiq. C = A×B	I organiq. fraction extraite D	Indice hormonal vrai E = C×D	Indice I organ. inextract. F = C-E	PBI 127 µg/100 ml
1,86	42 %	0,78	0	0	0,78	3,6

TABLEAU XXIV

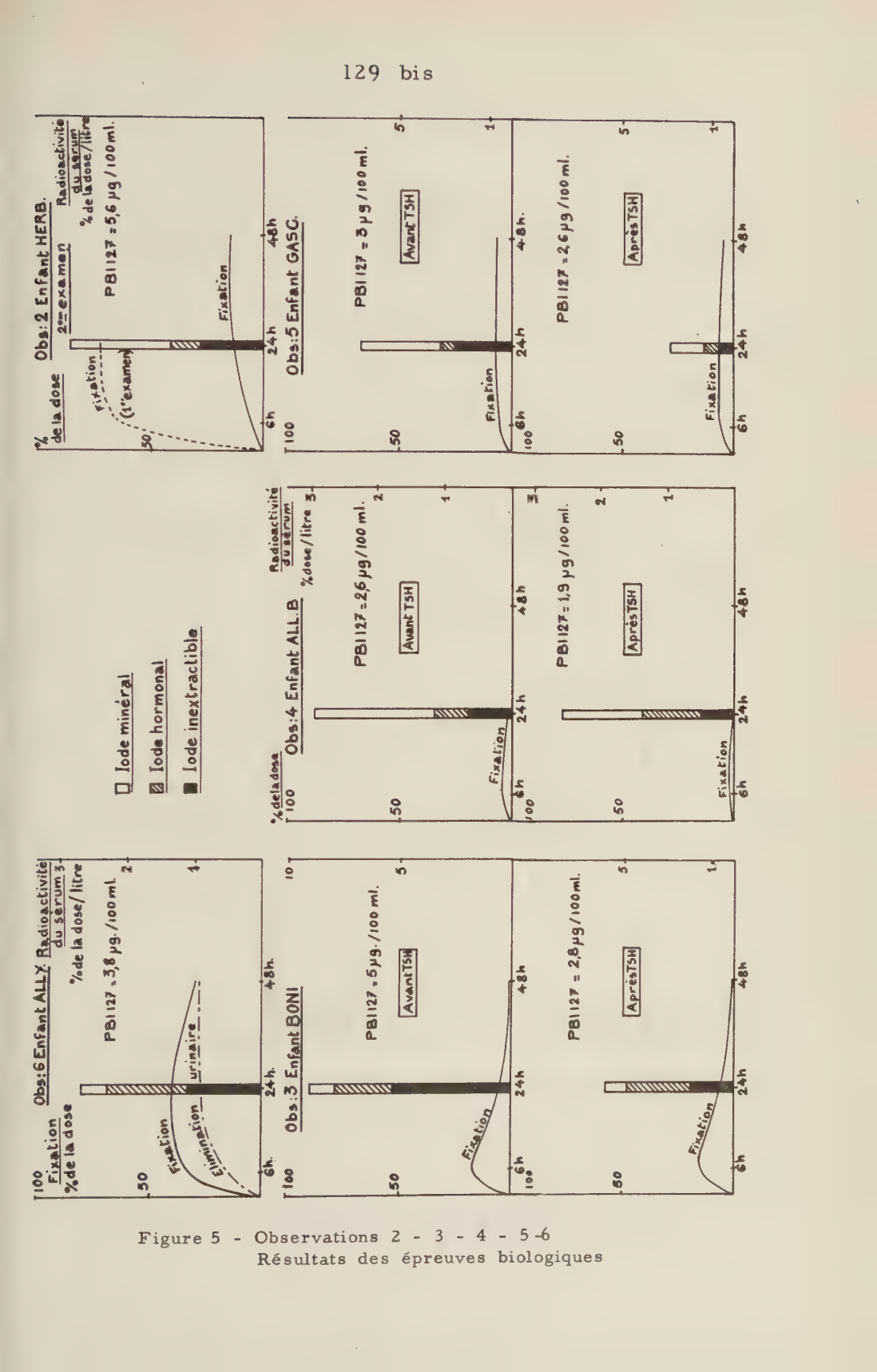


Figure 5 - Observations 2 - 3 - 4 - 5 -6
Résultats des épreuves biologiques

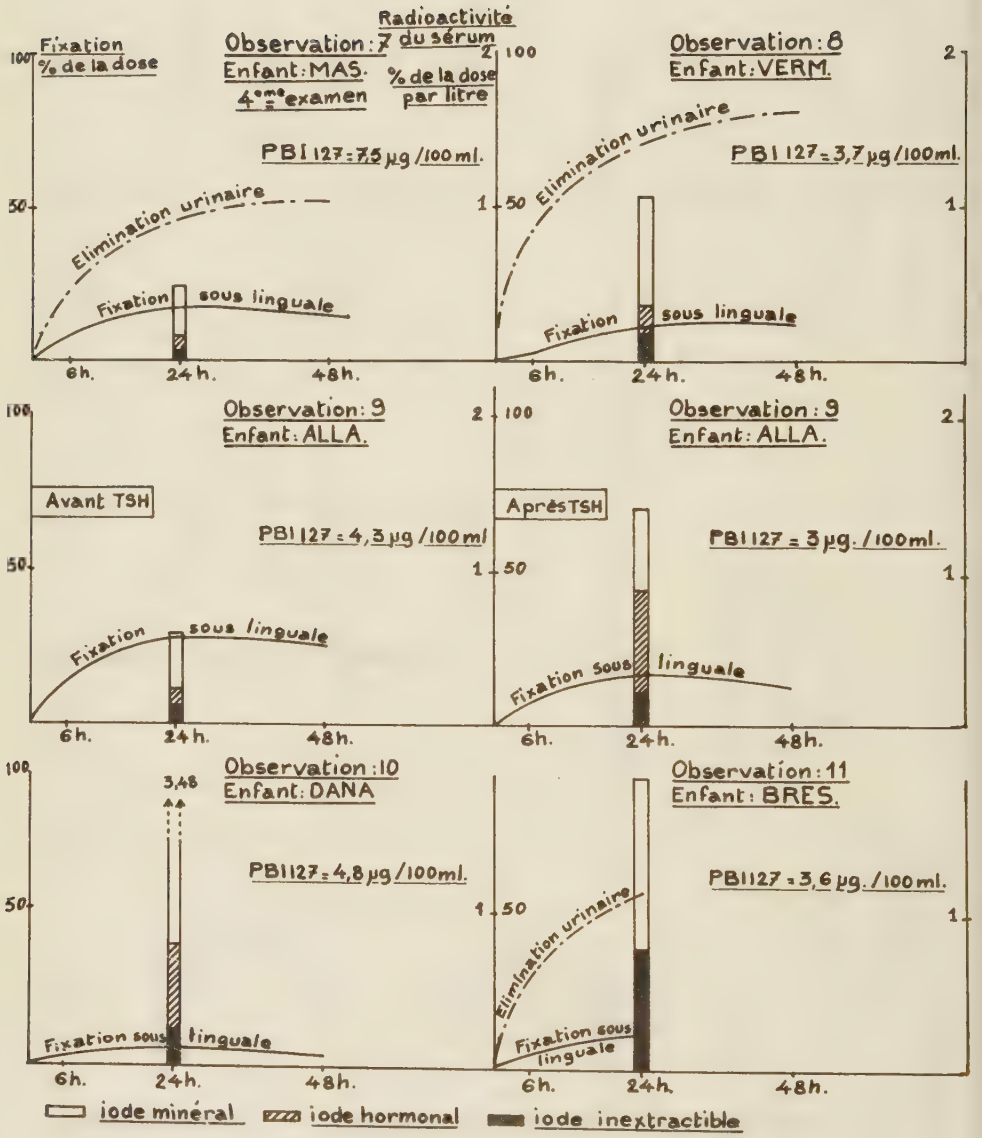


Figure 6 - Observations 7 - 8 - 9 - 10 - 11
Myxoedémateux porteurs d'une thyroïde ectopique
Résultats de l'examen biologique

Commentaires concernant les observations I à 11.

Les 11 observations décrites s'inscrivent dans le cadre d'un défaut biochimique mal précisé qui est traduit par la présence dans la circulation de composés iodés, insolubles dans le butanol, dénués d'activité physiologique.

L'intérêt de ce travail repose sur les confrontations permises entre les différents tests pratiqués et les résultats obtenus.

- L'examen des figures 4, 5 et 6 montre en général une hypofixation marquée ; chez deux malades (obs. 1 et 2) l'hyperfixation a été intense avant de faire place, sous l'effet du traitement à une fixation normale (obs. 1) ou diminuée (obs. 2).
L'effet de la thyréostimuline sur l'intensité de la fixation étudié dans 4 cas, s'est toujours révélé négatif, ce qui manifeste une stimulation hypophysaire déjà maximum vis à vis de la fonction de captation thyroïdienne. Dans tous les cas étudiés, on note même sous l'action de la TSH une légère diminution de la fixation du radioiode surtout apparente chez l'enfant ALLA. (obs. 9), et d'interprétation difficile.
Ces constatations, jointes à la production de fractions iodées organiques importantes, manifestent l'hyperactivité des fragments thyroïdiens, qu'ils soient en place ou ectopiques.

- Dans deux observations (1 et 8), des études d'extractibilité de l'iode organique sérique se sont poursuivies au delà de la 24e heure et ont montré que la fraction iodée inextractible est d'apparition précoce après la dose traçeuse de radioiode et décroît ensuite rapidement.

- L'iodémie protéique stable accuse des valeurs normales dans 5 cas ; elle est peu abaissée dans 6 autres cas. On ignore l'importance de la fraction de l'iode protéique stable dépourvue d'activité physiologique.

- L'action de la TSH sur l'iode sérique a été remarquablement constante dans les 4 cas où l'épreuve a été pratiquée :

- diminution de la radioactivité totale du sérum, sauf dans l'observation 9.
- diminution de la fraction non extractible par le butanol.

- tendance à l'augmentation de l'indice hormonal vrai.
- augmentation corrélative du rapport de l'iode organique extractible à l'iode organique inextractible.
- diminution de la valeur du PBI stable.

Ces effets sont difficiles à interpréter et nous ne pouvons que les constater, dans l'état actuel de nos connaissances. On ne connaît pas encore de façon certaine la nature de l'iode organique inextractible par le butanol acide, et on ignore le mécanisme de sa production.
- Pour se rendre compte de la nature de cette fraction anormale, on peut envisager deux hypothèses :

1) ou bien il s'agit de composés iodés de nature polypeptidique ou protéique .
2) ou par suite de la déficience quantitative de la protéine vectrice d'hormone qui entraîne une saturation rapide, l'iode hormonal se fixe de façon irréversible sur une séralbumine.

De ces deux hypothèses, la première a été vérifiée dans les observations de DE GROOT (31), de WERNER (155) et de CHAVARRIA (23). Une hydrolyse enzymatique des composés iodés insolubles a permis d'en établir la composition en acides aminés iodés. (voir tableau IV). De leur côté, DEROME, MAHAUX et HENRY (33) ont décelé un défaut du pouvoir de fixation de la protéine porteuse de thyroxine. Cependant par suite de la difficulté d'expliquer l'état myxoedémateux, ils arrivent à la conclusion que le phénomène observé se surajoute à la présence d'une iodoprotéine pathologique par suite d'un effet de compensation qui permet de maintenir un taux de thyroxine libre plus élevé dans le sérum.
La protéine vectrice de thyroxine se montre d'ailleurs généralement élevée dans l'hypothyroïdie.
Il est donc net que la première hypothèse est plus probable que la seconde pour expliquer la nature de l'iode inextractible et son rôle dans l'évolution de la maladie.

- En ce qui concerne le mécanisme de la production de ces composés insolubles, il est possible d'en voir l'origine dans uns protéolyse anormale de la thyréoglobuline, ou bien dans la protéolyse d'une thyréoglobuline devenue anormale par suite de l'épuisement fonctionnel du tissu thyroïdien consécutif à un trouble primitif, spécialement responsable de

l'état myxoedémateux. Autrement dit, la présence de composés iodés sans activité hormonale, peut être ou bien la cause du myxoedème, ou bien une manifestation surajoutée secondaire à l'épuisement thyroïdien qui se traduit par une thyréoglobuline anormale.

A l'appui de cette dernière façon de voir, s'inscrit l'observation de DEBRE et coll. (29) dans laquelle une iodoprotéinémie anormale coexiste avec un défaut de condensation des iodotyrosines.

D'autre part, la présence dans la circulation d'une fraction de l'iode organique inextractible semble constituer un défaut assez fréquent puisque nous l'avons décelé 6 fois sur 10 recherches en ce qui concerne les malades qui possèdent une thyroïde cervicale et 5 fois sur 5 chez les porteurs d'une thyroïde eotopique.

-:-:-:-

2) COEXISTENCE D'UN GOITRE ET D'UNE FIXATION QUASI NULLE CHEZ UN ENFANT MYXOEDEMATEUX.

Observation 12 : Enfant MAZU.

Martine MAZU, est née le 12 septembre 1956. L'enfant présente dès sa naissance des signes nets d'insuffisance thyroïdienne. Hospitalisée à la Clinique médicale infantile de LYON à l'âge de 1 mois et demi, on note la présence d'un goître diffus assez volumineux.
Un traitement à l'extrait thyroïdien à raison de 6 cg par jour améliore notablement l'état général et assure une croissance normale. Cependant un retard psychomoteur persiste et le goître demeure inchangé. A l'âge de 7 mois, un examen au radioiode est pratiqué après 3 semaines d'arrêt du traitement. Il montre une fixation presque nulle, à la fois dans la région cervicale et dans la région linguale (3,6 % à la 24e heure ; 1 % à la 48e heure).

- une conversion pratiquement nulle de l'iode ionique en iode organique : fraction de l'iode organique 131 à la 24e heure 7 %).
- un taux d'iode protéique stable de 1,4 µg/100 ml. caractéristique d'un myxoedème sévère.

Le traitement à l'extrait thyroïdien (6 cg. par jour) est poursuivi favorablement mais le goître ne diminue que lentement de volume et il faut attendre le 14e mois pour qu'il ait complètement rétrocédé. La malade est alors tout à fait normale.
A l'âge de 16 mois, l'arrêt du traitement depuis 6 semaines entraîne une rechute de l'hypothyroïdie.
Un nouvel examen au radioiode montre :

- une fixation thyroïdienne très faible : (13 % à la 6e heure ; 6 % à la 24e heure et 5 % à la 48e heure).
- une conversion très faible en iode organique (PBI 131= 10 %)
- une valeur basse de l'iodémie protéique stable (2 µg/ 100 ml)

Un mois et demi après l'arrêt du traitement, le tableau de myxoedème athyréotique est réapparu, en même temps que le goître. Une biopsie est alors pratiquée et l'examen histologique du tissu thyroïdien montre des cellules dégénérées ou en voie de dégénérescence.

Cette observation qui permet de constater la coexistence d'un épuisement fonctionnel total du tissu thyroïdien et d'une hyperplasie de ce tissu presente une signification physiopathologique importante en tant que tableau de transition entre le myxoedème avec goître et le myxoedème athyréotique. (BERGER).

3) CAS DE MYXOEDEME AVEC GOITRE ET IODOTYROSINURIE.

Observation 13 : Enfant PEYR.

Francis PEYR. est né le 10 Juillet 1957. Dès sa naissance il présente un état clinique myxoedémateux caractérisé, ainsi qu'une tuméfaction cervicale reconnue par la suite comme un goître congénital. Une épreuve au radioiode est pratiquée à l'âge de 3 mois avant tout traitement. Elle donne les résultats suivants : (tableau XXV).

THYROIDE			
Temps après dose	6 h	24 h	48 h
Fixation % de la dose	27	13	7
SERUM 24e HEURE			
% dose par litre A	Fraction I organique B	Indice I organique C = A x B	PBI 127 µg/100 ml
9,85	90	8,80	1,1

TABLEAU XXV

Coups/minute.
I⁻
ENFANT PEYR.
Chromatogrammes
50
urine 48ème heure
solvant Butanol-
ammoniaque.
0,5
1
Rf
I⁻
50
urine du 6ème jour
solvant Butanol-
ammoniaque.
0,5
Rf
40
I⁻
MIT
DIT
T4 + T3
urine du 6ème jour
solvant Butanol-
acide acétique.
0,5
1
Rf

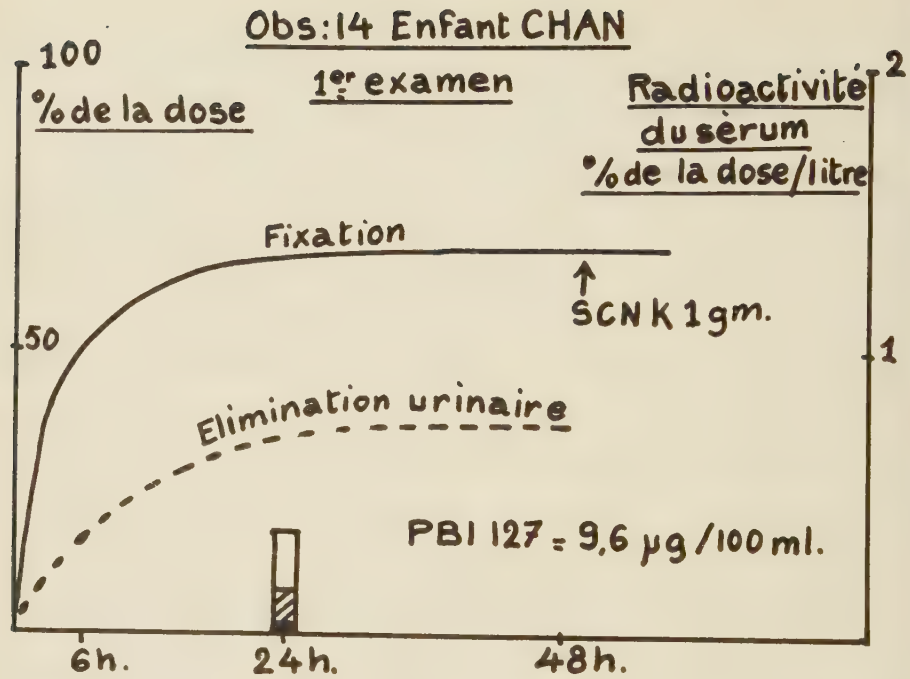
Figure 7

On note un type de courbe de fixation thyroïdienne caractérisé par une fuite rapide du radioiode contenu dans la thyroïde. Une fixation précoce très intense n'est pas exclue et a pu passer inaperçue du fait de la chronologie de nos mesures.
La fuite de l'iode thyroïdien se traduit par la présence dans le sérum d'un pourcentage très élevé de la dose traceuse.
L'iode radioactif est presque en totalité sous forme organique et l'indice d'iode organique présente une valeur inhabituellement haute.
Cependant, à cette hyperactivité fonctionnelle du corps thyroïde ne correspond qu'un taux d'iode protéique stable sérique très faible (1,1 µg/100 ml).

L'étude chromatographique des urines de ce malade donne les résultats suivants : (figure 7).

1) Urines de la 24e heure : le solvant est ici le butanol saturé d'ammoniaque 2 M. On observe une zone de radioactivité mal différenciée dont une partie correspond à la présence d'iodures, le reste, migrant entre l'origine et les iodures comme les iodotyrosines.
2) Urines de la 48e heure : extrait butylique après désioduration (solvant butanol saturé d'ammoniaque 2 M). On met en évidence au moins 4 composés iodés dont deux occupent la position des iodotyrosines.
3) Urines du 6e jour (extrait butylique total). On caractérise la monoiodotyrosine aussi bien dans le solvant butanol/ ammoniaque que dans le solvant butanol-acide acétique. On note aussi la présence d'une fraction importante d'iodures minéraux.
   Le résultat prédominant de cette étude est la mise en évidence d'iodotyrosines dans les urines de ce malade.

Cette observation de myxoedème avec goître manifeste l'existence d'un défaut de l'hormonogénèse.
La présence d'un angle de fuite dans la courbe de fixation du radioiode, le niveau très bas de l'iode protéique stable et la mise en évidence d'iodotyrosines dans les urines, inclinent à penser qu'un défaut de la deshalogenation des iodotyrosines existe chez ce sujet.


Obs: 14 Enfant CHAN
1er examen
100
% de la dose
Radioactivité du sérum
% de la dose/litre
2
Fixation
SCNK 1 gm.
50
1
Elimination urinaire
PBI 127 = 9,6 µg/100 ml.
6h.
24h.
48h.

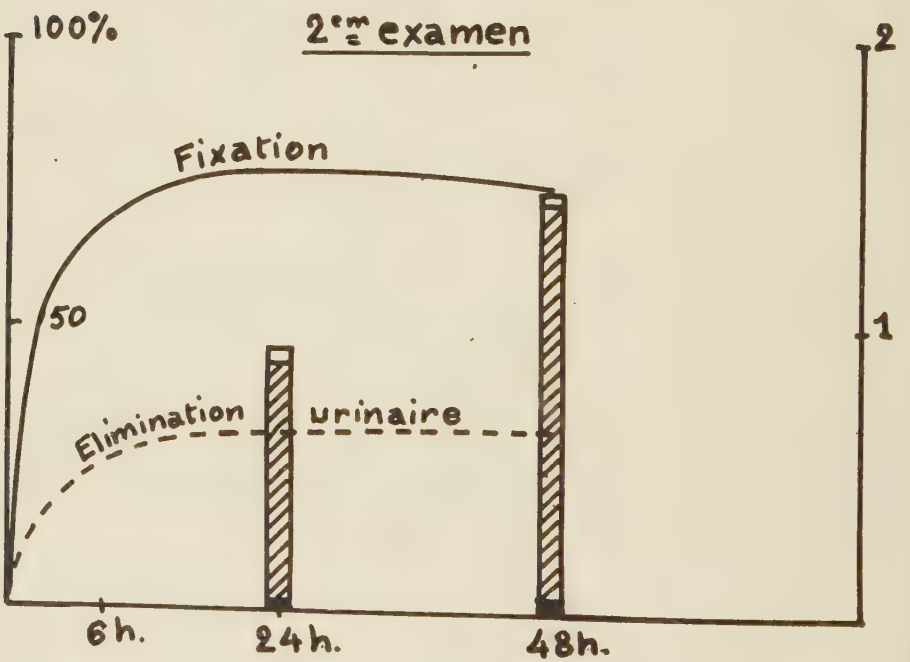

100%
2ème examen
2
Fixation
50
1
Elimination urinaire
6h.
24h.
48h.

Figure 8

4) MISE EN EVIDENCE DE PERTURBATIONS DU METABOLISME PERIPHERIQUE DES COMPOSES IODES.

Observation 14 : Enfant CHAN.

Danielle CHAN. est née le 21 Mars 1949. Un myxoedème fruste a été reconnu en Novembre 1958, à l'âge de 9 ans. Le traitement par l'extrait thyroïdien (15 cg par jour) a donné de bons résultats, améliorant la croissance, l'appétit et le travail scolaire.
Le traitement est arrêté le 6 Mai 1959. Une rechute se manifeste aussitôt.
Le corps thyroïde de l'enfant n'est pas perçu à l'auscultation. Dans sa famille deux tantes maternelles sont porteuses d'un goître. Un premier examen au radioiode est pratiqué le 3 Juin 1959.
Résultats : (figure 8 - tableau XXVI).

THYROIDE						
Temps après la dose			6 h.	24 h.	48 h.	
Fixation % de la dose			52	66	68	
SERUM 24 ème HEURE						
% dose par litre A	Fraction I organiq. B	Indice I organiq. C = A×B	I. organ. fraction extraite D	Indice hormonal vrai E = C×D	Indice I. organ. inextract. F = C-E	PBI 127 µg/100 ml
0,36	41,5 %	0,14	82 %	0,11	0,03	9,6
URINE						
Temps après la dose			6 h	24 h.	48 h.	
Elimination urinaire (% cumulé de la dose)			17	35,8	36,1	

TABLEAU XXVI

La fixation thyroïdienne est très élevée et ne présente pas de fuite rapide. La courbe de fixation n'est pas modifiée par l'ingestion de 1gm de thiocyanate de potassium. On note

un indice hormonal faible mais normal. La fraction de l'iode organique soluble dans le butanol est située dans les limites de la normale. La valeur du PBI 127 est élevée mais normale.

On peut résumer ainsi l'observation :

- myxoedème cliniquement modéré.
- hyperfixation thyroïdienne sans goître.
- l'iodure capté par la glande peut être oxydé normalement.
- absence d'iode organique anormal dans la circulation.
- l'iodémie protéique stable présente une valeur normale forte.

2e examen au radioiode : l'enfant est revue le 7 décembre 1959 un mois et demi après l'arrêt d'un traitement à la triiodothyronine.
Résultats : (figure 8 - Tableau XXVII).

THYROIDE				
Temps après la dose	3 h.	6 h.	24 h.	48 h.
Fixation % de la dose	57	69	77	74

SERUM						
Temps après dose A	% dose par litre A	Fraction I organique B	Indice I organique C = A×B	I. organ. fraction extraite D	Indice Hormonal vrai E = C×D	Indice I. organique inextract. F = C-E
24 h.	0,92	95 %	0,87	96 %	0,84	0,03
48 h.	1,46	98 %	1,42	97 %	1,38	0,04

URINE				
Temps après la dose	6 h.	24 h.	48 h.	72 h.
Elimination urinaire cumulée (% de la dose)	26,4	30,5	31	31,5

On obtient un tableau très net d'hyperfonctionnement thyroïdien analogue à ce que l'on observe dans la maladie de BASEDOW.
La conversion de l'iode ionique en iode organique est intense

et dès la 24e heure, l'iode circulant est en quasi totalité sous forme organique. L'extractibilité par le butanol est pratiquement totale ce qui permet d'exclure la présence de composés iodés organiques anormaux.
Les chromatographies du sérum de la 24e heure et de la 48e heure montrent que l'iode circulant est exclusivement composé de thyroxine ; l'absence d'iodotyrosines est manifeste. (Figure 9).

Ce résultat joint à l'absence de composés iodés organiques insolubles dans le butanol, montre que le chiffre d'iode protéique stable obtenu garde toute sa valeur.

Dans ces conditions, l'état de myxoedème s'explique mal, sinon par un défaut d'utilisation périphérique de l'hormone.

Nous avons alors orienté notre étude vers les épreuves dont les résultats peuvent refléter le métabolisme périphérique.

Temps après dose	A I. total éliminé % de dose	B I. total cumulé % de dose	C fraction I organq.	A × C I. organ. % de la dose	B × C I. organ. cumulé % de dose	Indice d'I. organ. urinaire
0 - 6 h.	26,38	26,38	0,42%	0,11	0,11	4,1
6 - 24 h.	4,07	30,45	2,93 %	0,12	0,23	7,5
24 - 48 h.	0,46	30,91	29,11 %	0,13	0,36	11,6
48 - 72 h.	0,40	31,31	46,13 %	0,18	0,54	17,2

Etude de l'élimination urinaire de l'iode organique.

TABLEAU XXVIII

Etude de l'élimination urinaire de l'iode organique.

L'excrétion urinaire d'iode organique est légèrement plus importante que chez les individus normaux. (Tableau XXVIII). L'iode organique urinaire est extractible à 55 % par le butanol. La fraction soluble dans le butanol est elle-même extractible par la soude dans la proportion de 75,4 % dans les urines de la 24e heure et de 77,6 % dans les urines de

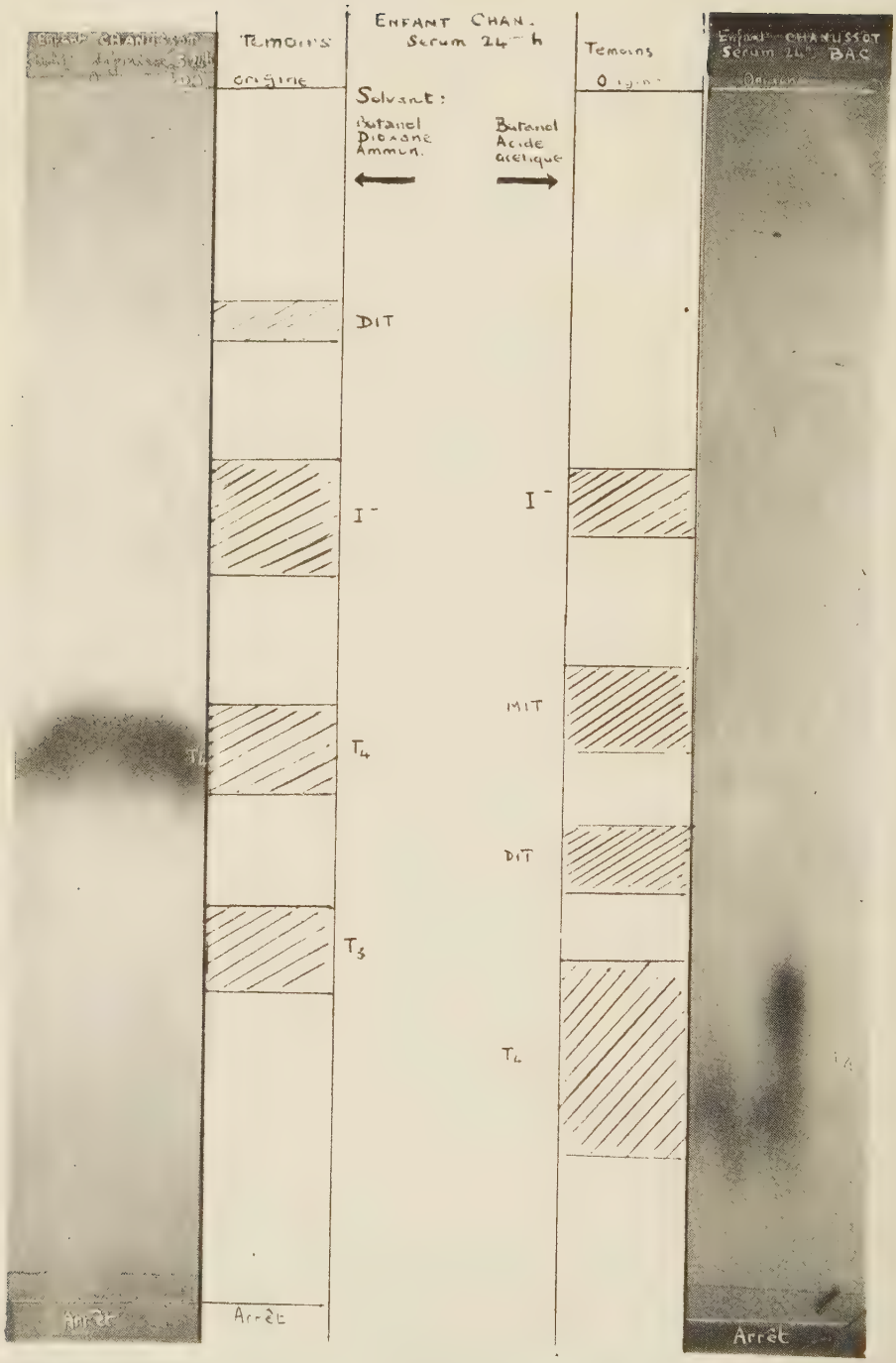

Temoins
origine
Enfant CHAN.
Serum 24 h
Solvant:
Butanol
Dioxane
Ammon.
Butanol
Acide
acetique
Temoins
Origine
DiT
I⁻
I⁻
MiT
T4
DiT
T3
T4
Arrêt
Arrêt
Arrêt

Figure 9

a 72e. Ce résultat semble indiquer la présence d'iodotyro-
ines ou de corps qui en dérivent.
a preuve chromatographique de la présence d'iodotyrosines
'a pu être obtenue ; en effet dans les urines des premières
eures après l'administration de la dose le % de l'iode orga-
ique par rapport à l'iode ionique est trop faible, dans les
nissions moins précoces, la radioactivité est trop faible.

Une étude de la dégradation périphérique de la Diiodotyro-
ine est alors entreprise après injection intraveineuse de
20 microcuries de DIT marquée (Tableau XXIX)

	I total éliminé % de la dose A	Fraction I organique B	I. organique éliminé % de la dose A × B	I. organique cumulé % de la dose
0 - 2 H«	28,40	54 %	15,16	15,16
2 - 4 h.	10,92	45 %	4,91	20,07
4 - 6 h	5,20	29 %	1,52	21,59
6 - 24 h	8,10	37 %	3,00	24,60
5 ème jour	-	49 %	-	-

TABLEAU XXIX

Nous constatons une désiodation anormalement lente de la
Diiodotyrosine administrée.

n 6 heures, nous retrouvons 21,6 % de la DIT injectée, non
ésiodée, ce qui est très nettement anormal.
étude chromatographique des extraits d'urine désiodurée
ontrent qu'une partie de la DIT est dégradée en acide diiodo-
hényllactique (DIPL) et d'autant plus que l'urine est émise
us tardivement après l'administration de la dose (Fig. 10-
-).

. est à remarquer que les résultats obtenus dans chacun des
eux solvants utilisés sont quelque peu différents.

ns le solvant butanol-acide acétique (figure 10), la

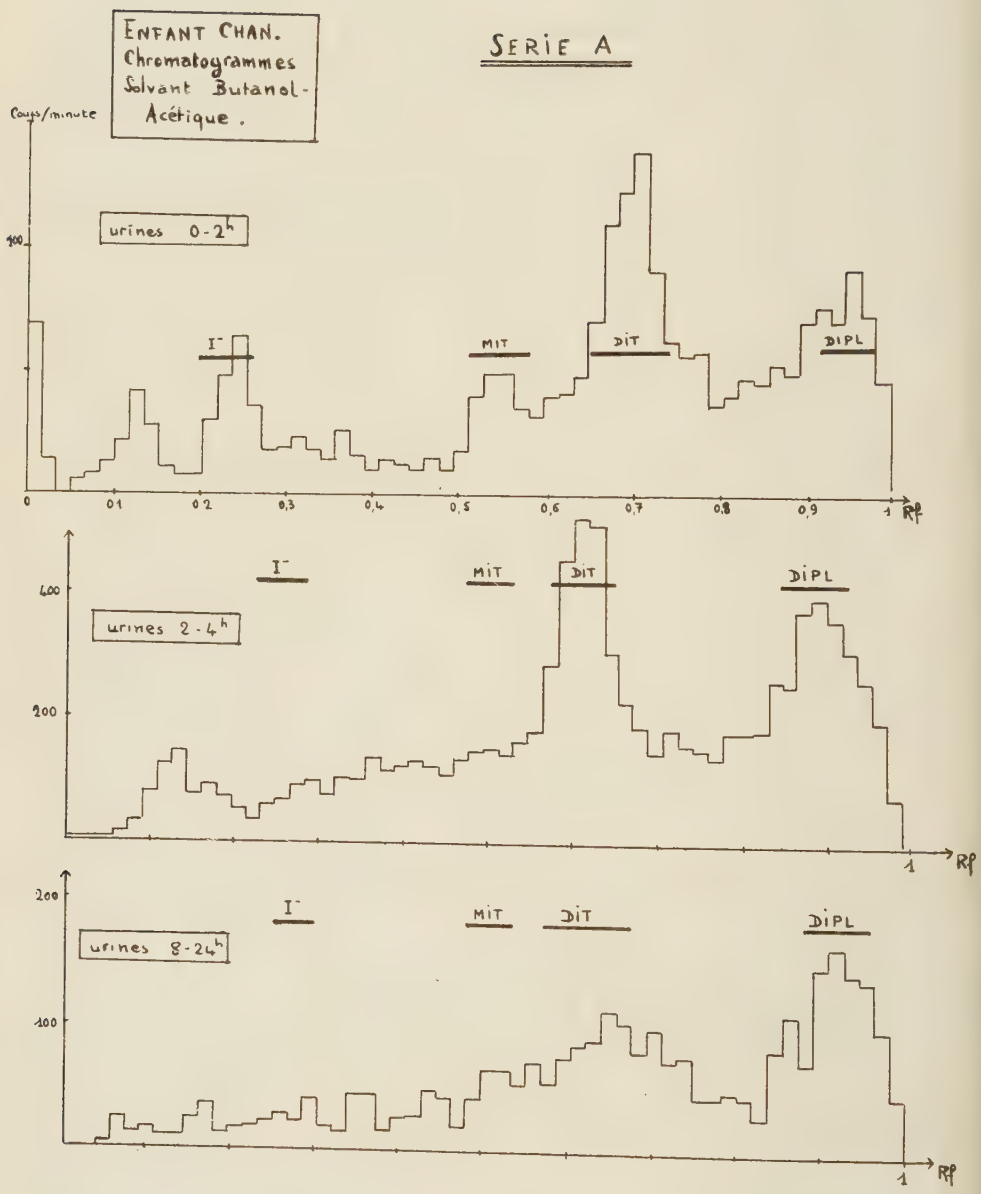

ENFANT CHAN.
Chromatogrammes
Solvant Butanol-
Acétique.
SERIE A
Coups/minute
urines 0-2h
100
I⁻
MIT
DIT
DIPL
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1
Rf
urines 2-4h
400
200
urines 8-24h
200
100

Figure 10

ıromatographie des urines de 0 à 2 heures après l'adminis-
ration de la DIT marquée laisse apparaître en plus de la
one de DIT, de Rf 0,71, quantitativement la plus importante,
des traces d'un corps inconnu A de Rf 0,13,
- une petite quantité d'iodure de Rf 0,24
- un peu de MIT de Rf 0,54
- une zone assez importante de DIPL Rf 0,95.

Outre ces différents composés identifiés par la locali-
ation des témoins stables et le composé inconnu A qui précède
es iodures, on remarque la présence de faibles quantités
'autres corps difficiles à isoler par suite de leur mauvaise
éparation et de leur faible radioactivité ; on en soupçonne
ependant l'existence entre les iodures et la MIT, d'une part
entre la DIT et le DIPL d'autre part.
es chromatographies ultérieures montrent l'importance accrue
rise par la zone de DIPL aux dépends de la zone de DIT et
onfirment l'impression qu'il existe des composés iodés
importance croissante situés entre la DIT et le DIPL.

ans le solvant butanol-dioxane-ammoniaque (figure 11), la
ıromatographie des urines de 0 à 2 heures après l'adminis-
ration de la DIT radioactive, contient exclusivement de la
.T. Le pic unique obtenu est homogène même lorsqu'on en
xplore la radioactivité à l'aide d'une fenêtre de compteur
us étroite (3 mm de large). La chromatographie des urines
2 à 4 heures dans ce solvant montre une prédominance nette
la DIT suivie d'une zone mal définie qui correspond proba-
ement à DIPL, mal séparée de DIT et de MIT dans ce système
solvant.
chromatographie des urines de 8 à 24 heures en BDA, permet
localiser 3 zones nettes de radioactivité :

une zone de DIT Rf 0,12
une zone de DIPL Rf 0,18
au moins une zone inconnue Rf 0,41.

une façon générale, ces chromatogrammes, dans l'un et
autre solvant, démontrent l'efficacité de la technique de
isiodation des urines.
constate néanmoins le rôle important du solvant chromato-
aphique dans l'appréciation des résultats, ce qui rend
lusoire, l'étude quantitative d'un phénomène tel que la
gradation de la DIT par la seule méthode chromatographique.
est à remarquer que les différences essentielles entre les

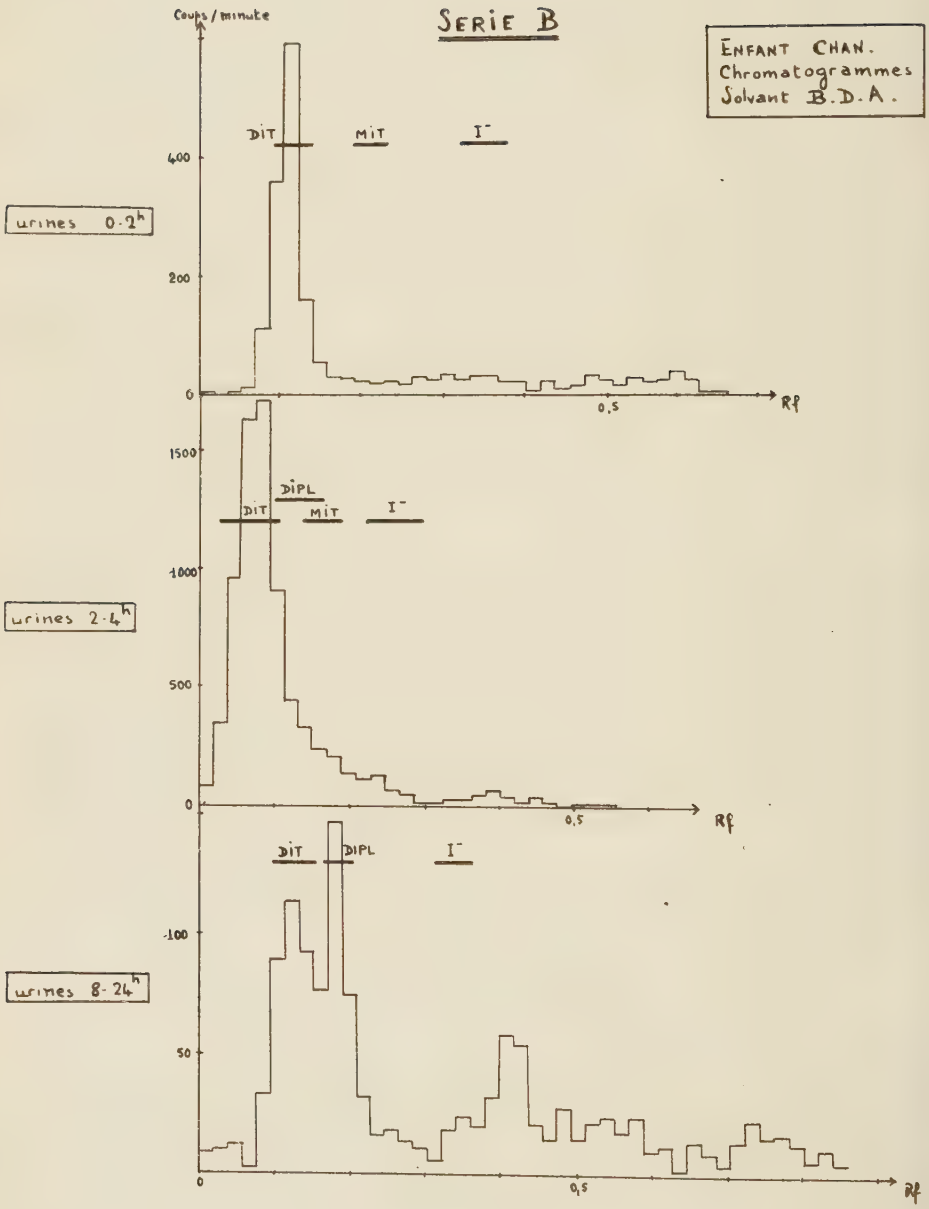

SERIE B
ENFANT CHAN.
Chromatogrammes
Solvant B.D.A.
Coups/minute
urines 0-2h
urines 2-4h
urines 8-24h
DIT
MIT
I⁻
DIPL
400
200
0
1500
1000
500
100
50
0,5
Rf

Figure 11

chromatogrammes réalisés en butanol alcalin et en butanol acide résident dans l'importance quantitative du DIPL relativement à la DIT (différence surtout sensible dans l'étude de l'échantillon d'urines de 0 à 2 heures) et assez peu dans la désiodation consécutive aux opérations chimiques pratiquées en vue de l'isolement des composés iodés.
Il semble que le solvant alcalin, s'il offre un pouvoir de séparation médiocre des composés iodés, permet une meilleure stabilité de la DIT au cours du développement chromatographique.
L'étude du sérum après l'administration de DIT marquée montre que la fraction de la radioactivité qui correspond à l'iode organique est de 86,2 % à la 24e heure
97,7 % le 5e jour.
L'iode organique présent dans le sérum du 5e jour est extractible par le butanol à 86 %. L'étude chromatographique de l'extrait du sérum du 5e jour laisse apparaître que cet iode est en totalité sous forme de thyroxine. (figure 12).
Un nouveau dosage d'iode stable donne 8,7 μ g pour 100 ml.

En résumé, cette observation est caractérisée par :

- un hyperfonctionnement thyroïdien.
- une synthèse hormonale qui semble qualitativement et quantitativement normale.
- un défaut périphérique partiel de désiodation de la diiodotyrosine.
- une excrétion d'iode urinaire organique élevée.

Ces résultats conduisent à admettre l'existence d'un défaut de l'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne.

Observation 15 : Enfant SER.

Danielle SER. est née le 15 Juillet 1948; Depuis sa naissance elle est considérée comme hypotrophique. A l'âge de 7 ans (Ocotbre 1955) elle présente un aspect myxoedémateux typique, sans goître, avec âge osseux de 4 ans. Taille : 101 cm, poids : 23 kg. Le premier examen au radioiode est pratiqué à cette époque.
Les résultats en sont les suivants : (Tableau XXX).

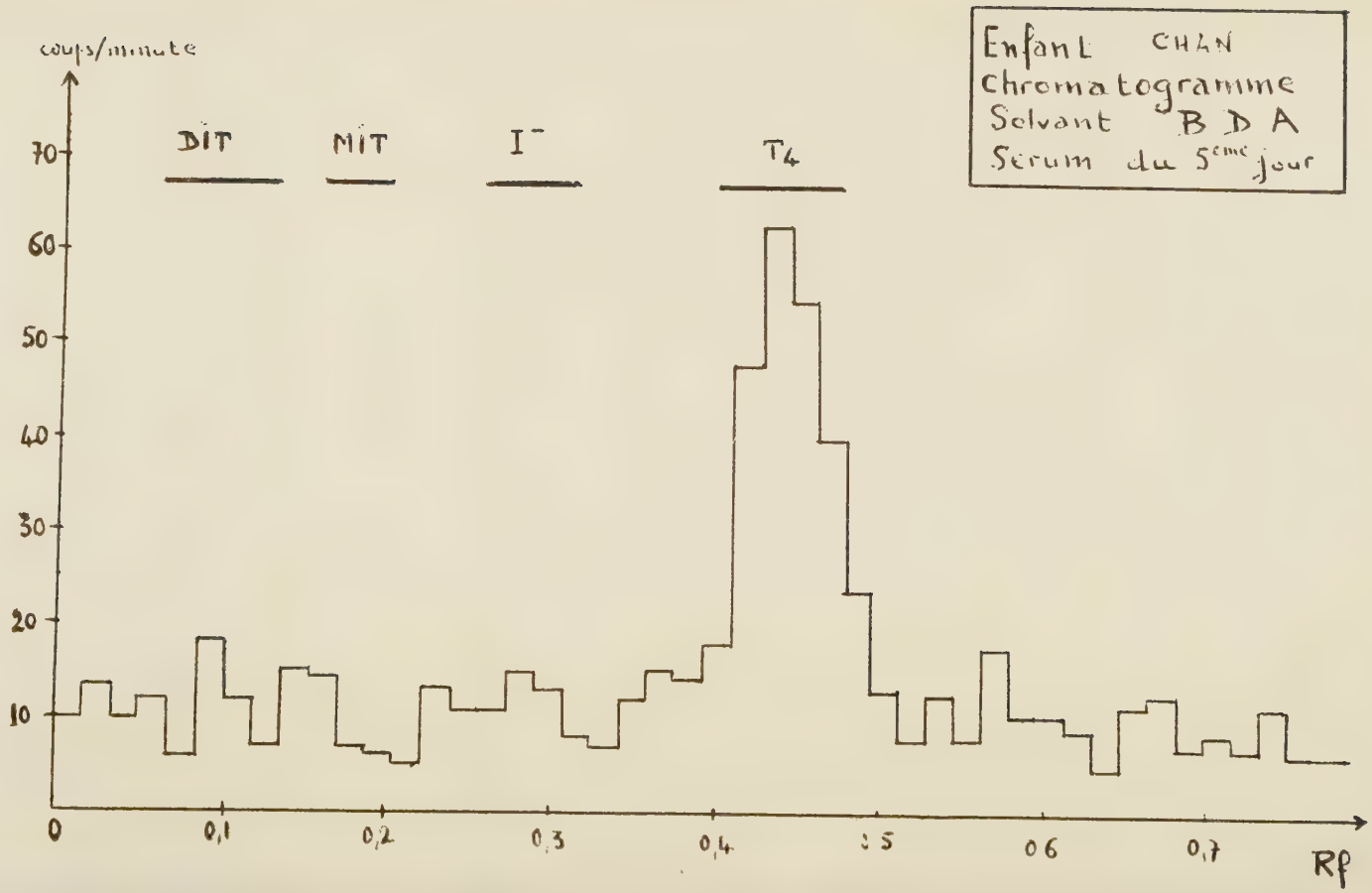

Enfant CHAN
Chromatogramme
Solvant B D A
Serum du 5ème jour
coups/minute
70
60
50
40
30
20
10
DIT
MIT
I⁻
T4
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
Rf

Figure 12

THYROIDE			
Fixation 24 ème heure °/₀ de la dose : 20			
SERUM 24 ème HEURE			
% dose par litre A	Fraction I organique B	Indice I organique C = A × B	PBI 127 µg/100 ml
1,95	91,5 %	1,78	7,4

URINES					
Temps après la dose :	2 h.	6 h.	8 h.	24 h.	48 h.
Elimination urinaire cumulée(% de la dose)	8,8	32,2	38,0	49,7	51,8

TABLEAU XXX

La fixation thyroïdienne n'a pu être mesurée qu'à la 24e heure : la valeur trouvée (20 %) est faible mais normale.

L'importance de la fraction organique iodée présente dans le sérum ainsi que le chiffre normal de PBI stable trouvé, oriente le diagnostic vers un défaut de la synthèse hormonale. Dans le but de préciser l'étude de ce cas, nous avons pratiqué un examen à la DIT marquée.
L'enfant a subi une injection intraveineuse de 153 µc de DIT marquée.

L'intérêt d'une dose un peu forte de DIT marquée vient de ce qu'elle permet d'explorer non seulement la désioduration périphérique de la DIT, mais aussi par un examen tardif, de contrôler la nature de l'hormone circulante. En effet une partie de l'iodure issu de la DIT est capté par la thyroïde qui le métabolise. On évite ainsi d'administrer au sujet une nouvelle dose d'I 131.

Etude de la désiodation de la DIT (Tableau XXXI).

	I. total éliminé % de la dose A	Fraction I organique B	I. organique éliminé % de la dose A × B	I. organique cumulé % de la dose
0 - 24 h.	40,4	49,5 %	19,98	19,98
2 - 4 h.	12,96	26,0 %	3,37	23,35
4 - 6 h.	8,63	18,3 %	1,58	24,93
6 - 24 h.	15,53	21,2 %	3,28	28,21
5 ème jour		38,8 %	-	-

TABLEAU XXXI

Le pourcentage de la dose éliminée sous forme organique en 6 heures est de 25 %.
Un trouble net de la désiodation est donc à noter dans ce cas.
L'étude chromatographique de l'urine désiodurée par le chlorure d'argent, a été réalisée. Dans le solvant butanol-dioxane-ammoniaque (Fig. 13), la chromatographie des urines de 0 à 2 heures après l'administration de la dose montre que la plus grande partie (87,5 %) de la radioactivité appartient à la DIT tandis qu'à côté de ce composé, on trouve des petites quantités de DIPL (6,7 %) et de monoiodotyrosine (MIT 4,1 %).
La chromatographie des urines de la 2e à la 4e heure après la dose, laisse apparaître à côté du groupe DIT, DIPL, MIT, mal séparé dans ce solvant, au moins deux composés dont le Rf est situé après celui des iodures : un composé de Rf 0,38, et un composé 5 dont le Rf correspond à la position de la thyroxine dans ce solvant. Dans les urines de l'émission 6-24 heures, on note que tandis que le pourcentage de DIT diminue (24 %) celui du DIPL augmente (33 %) ainsi que le composé 4 (22 %).
L'autoradiographie de la bande (figure 14) montre 7 substances bien séparées dont certaines n'existent qu'à l'état de traces.
Le diagramme de la radioactivité permet d'en évaluer approximativement leur pourcentage réciproque :

DIT (1) Rf :	0,11	24 %
DIPL (2)	0,17	33 %
Composé3 (I^-)	0,31	1,8 %
Composé 4	0,36	5 %
Composé 5	0,43	17 %
Composé 6	0,48	12 %
Composé 7	0,72	6,7 %

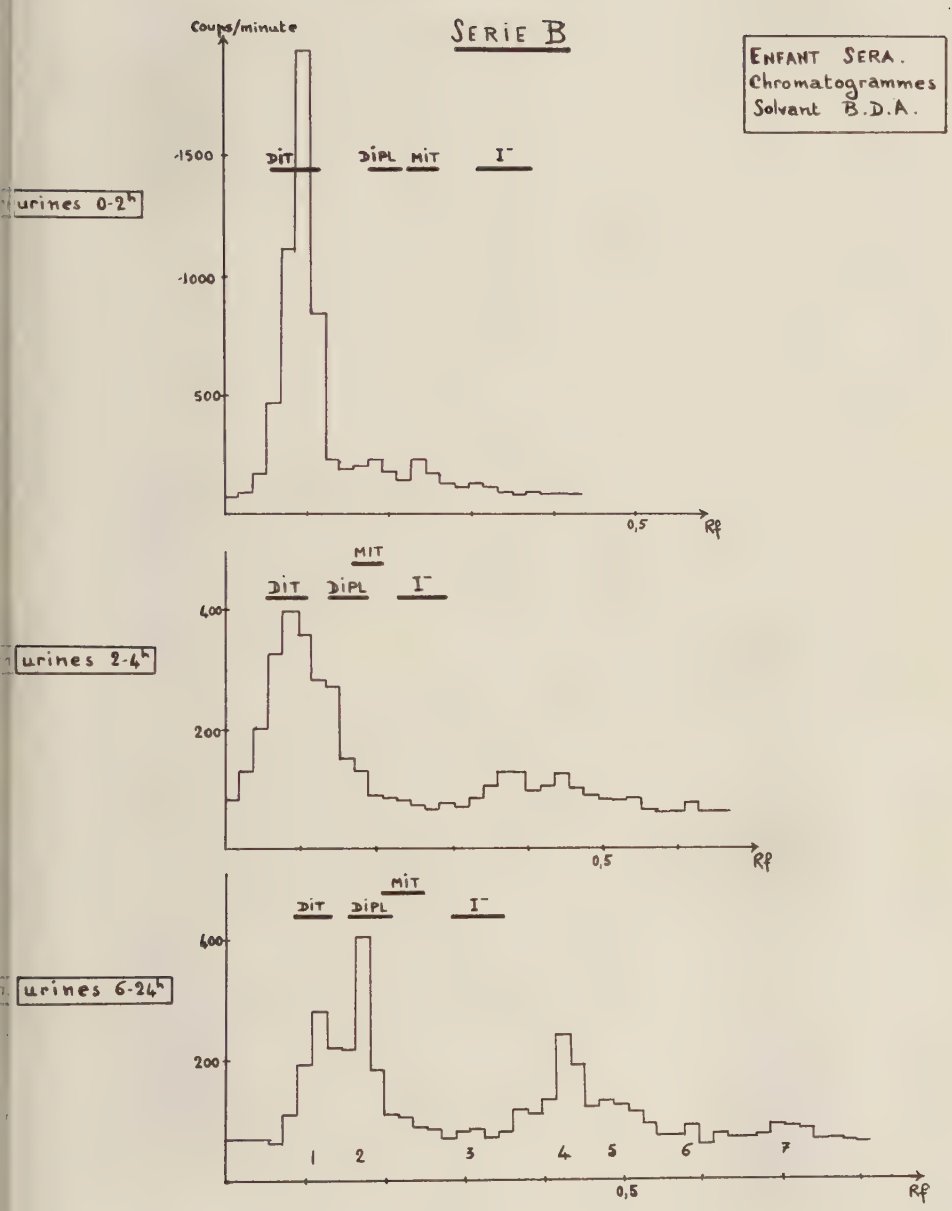
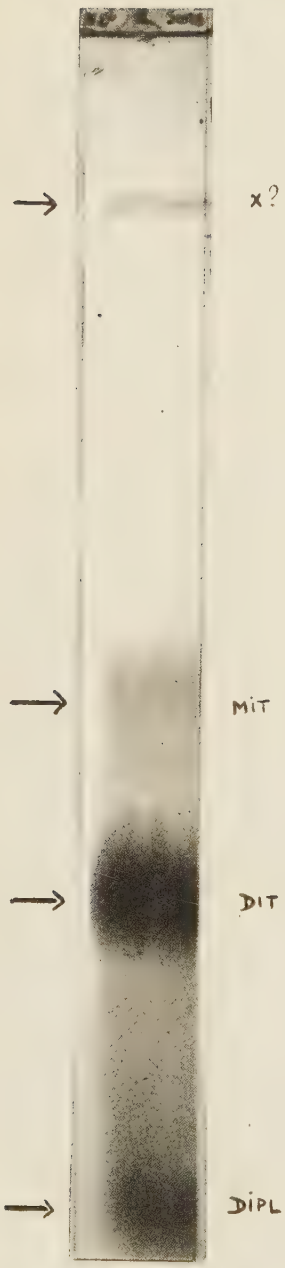
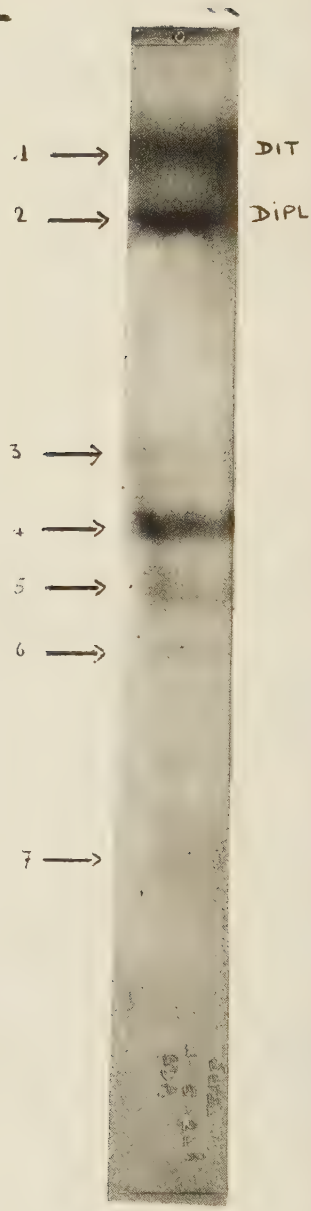

Coups/minute
SERIE B
ENFANT SERA.
Chromatogrammes
Solvant B.D.A.
urines 0-2h
1500
1000
500
DIT
DIPL
MIT
I⁻
0,5
Rf
urines 2-4h
400
200
urines 6-24h
1
2
3
4
5
6
7

Figure 13

Enfant SERA.



urines 0-2 h
BAC



urines 6-24 h
BDA

Figure 14

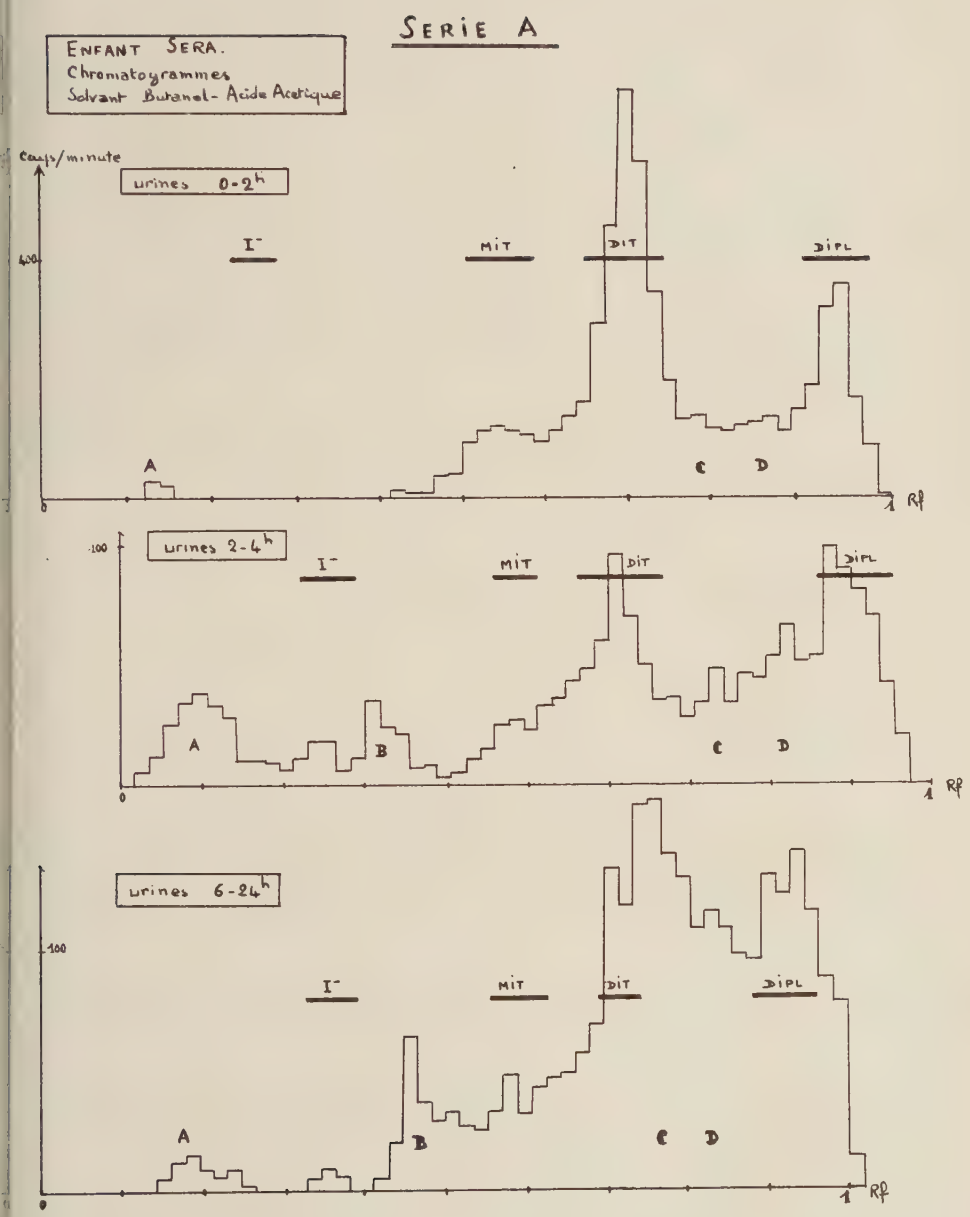

SERIE A
ENFANT SERA.
Chromatogrammes
Solvant Butanol- Acide Acetique
Coups/minute
urines 0-2h
400
I⁻
MIT
DIT
DIPL
A
C
D
0
1
Rf
urines 2-4h
100
I⁻
MIT
DIT
DIPL
A
B
C
D
0
1
Rf
urines 6-24h
100
I⁻
MIT
DIT
DIPL
A
B
C
D
0
1
Rf

Figure 15

Examinons maintenant les résultats obtenus lorsque la chromatographie a été réalisée dans le solvant butanol-acide acétique (figure 15). Dans l'échantillon de 0 à 2 heures, on observe la prédominance de la DIT (50 %) et la présence de 21,8 % de DIPL et de 11,3 % de MIT. A côté de ces trois composés, on note des traces (0,9 %) d'un composé A inconnu de Rf 0,14, donc précédant les iodures.

Comme nous l'avons déjà signalé, les pourcentages respectifs des différents composés isolés présentent des différences sensibles quand on passe d'un solvant à un autre. Ici on note une moins bonne stabilité de la DIT dans le solvant chromatographique acide, ce qui entraîne une formation accrue de DIPL et de MIT aux dépends de la DIT sans pour cela provoquer la désiodation du produit.
Dans les urines de la 2e à la 4e heure on obtient une moisson de 8 composés que l'on peut énumérer par ordre de Rf croissant de la façon suivante :

Composé A	Rf	0,1
Iodures		0,25 traces
Composé B		0,32
MIT		0,48
DIT		0,62
Composé C		0,73
Composé D		0,82
DIPL		0,90

Dans l'échantillon d'urines émises entre la 6e et la 24e heure, on note une très nette augmentation des fractions B, C et D ; la fraction C étant celle qui a pris l'importance la plus grande.

Etude de la solubilité différentielle de l'iode organique urinaire.

L'iode organique contenu dans les urines désiodurées émises dans les deux premières heures suivant l'administration de la dose est soluble à 99,8 % dans le butanol.
La soude enlève 95,1 % de la radioactivité présente dans l'extrait. Dans les urines 6-24 heures la solubilité dans le butanol est de 96,1 %, tandis que la soude extrait 80,5 % de la radioactivité présente dans le butanol.
On peut penser que la différence soit 15,6 % est due à la

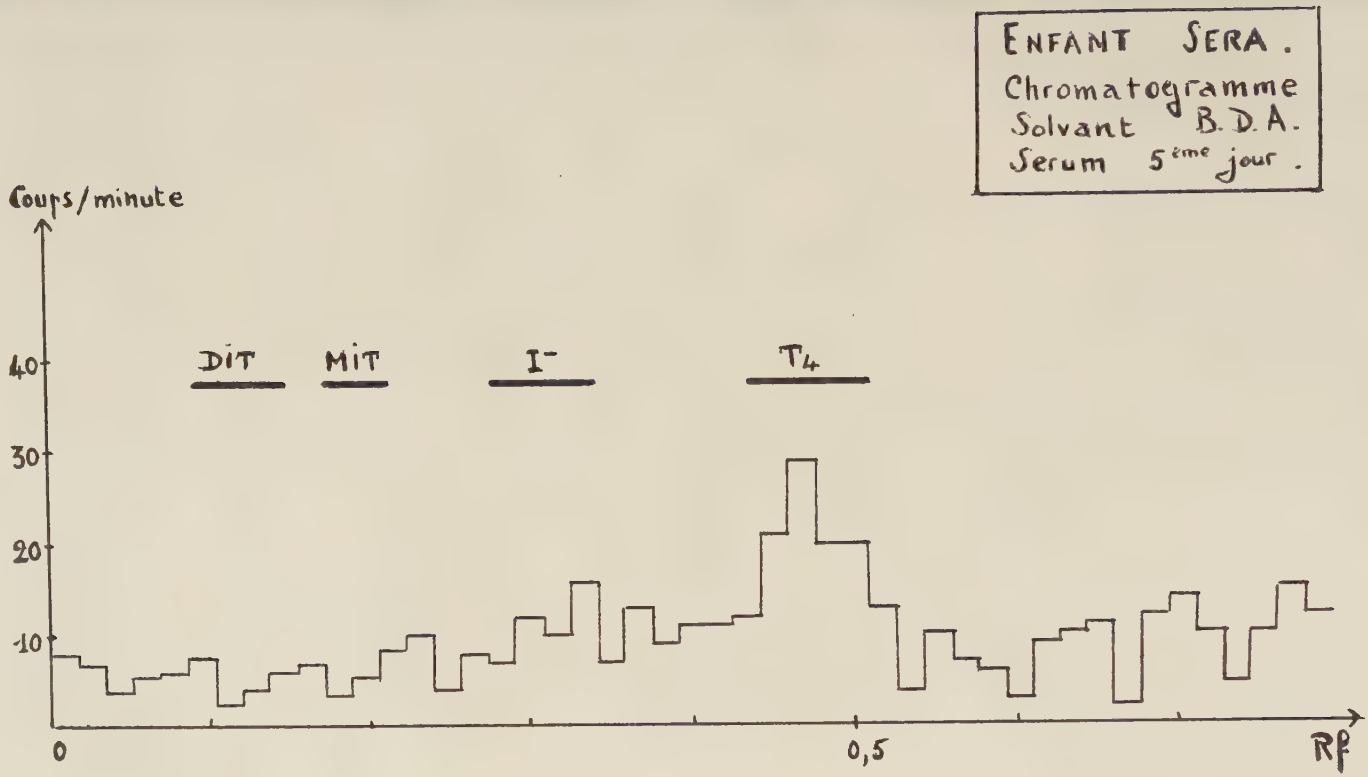

ENFANT SERA.
Chromatogramme
Solvant B.D.A.
Serum 5ème jour.
Coups/minute
40
30
20
10
DIT
MIT
I⁻
T4
0
0,5
Rf

Figure 16

présence d'iodothyronines. Les résultats chromatographiques dans chaque solvant utilisé, n'écartent pas la possibilité d'une telle présence.

La dernière analyse pratiquée chez cet enfant a été consacrée à l'étude de l'hormone qui circule le 6e jour après la dose. L'indice de conversion est alors de 96,5 % ce qui signifie que la quasi totalité de l'iode circulant est sous forme organique. Cet iode est soluble dans le butanol dans la proportion normale de 86,5 %. L'étude chromatographique peut montrer, malgré la radioactivité très faible, la présence de la thyroxine. (figure 16).

L'observation de l'enfant SERA peut être résumée en 6 points essentiels :

1er point : L'enfant n'est pas porteuse de goître et ne présente pas d'hyperfixation thyroïdienne.
2e point : Elle est capable de synthétiser de l'iode organique et par conséquent l'oxydation intraglandulaire de l'iode ionique capté en iode organique s'effectue de façon normale.
3e point : Elle est capable de synthétiser de l'hormone thyroïdienne normale que l'on trouve dans le sang.
4e point : Le PBI stable est normal 7,4 µg/pour 100 ml en 1955 5,2 µg/pour 100 ml en 1959.
5e point : L'extractibilité par le butanol est normale.
6e point : Un défaut manifeste de la dégradation périphérique de la DIT est mis en évidence. Il ne s'agit cependant que d'un défaut partiel de la désiodation.

Observation 16 : Enfant BERT.

Patrick BERT. est né le 20 Août 1951. Il est traité depuis l'âge de 1 an pour insuffisance thyroïdienne. A chaque arrêt de traitement les signes d'hypothyroïdie réapparaissent. A l'âge de 7 ans il présente encore un retard physique et intellectuel très net et un corps thyroïde

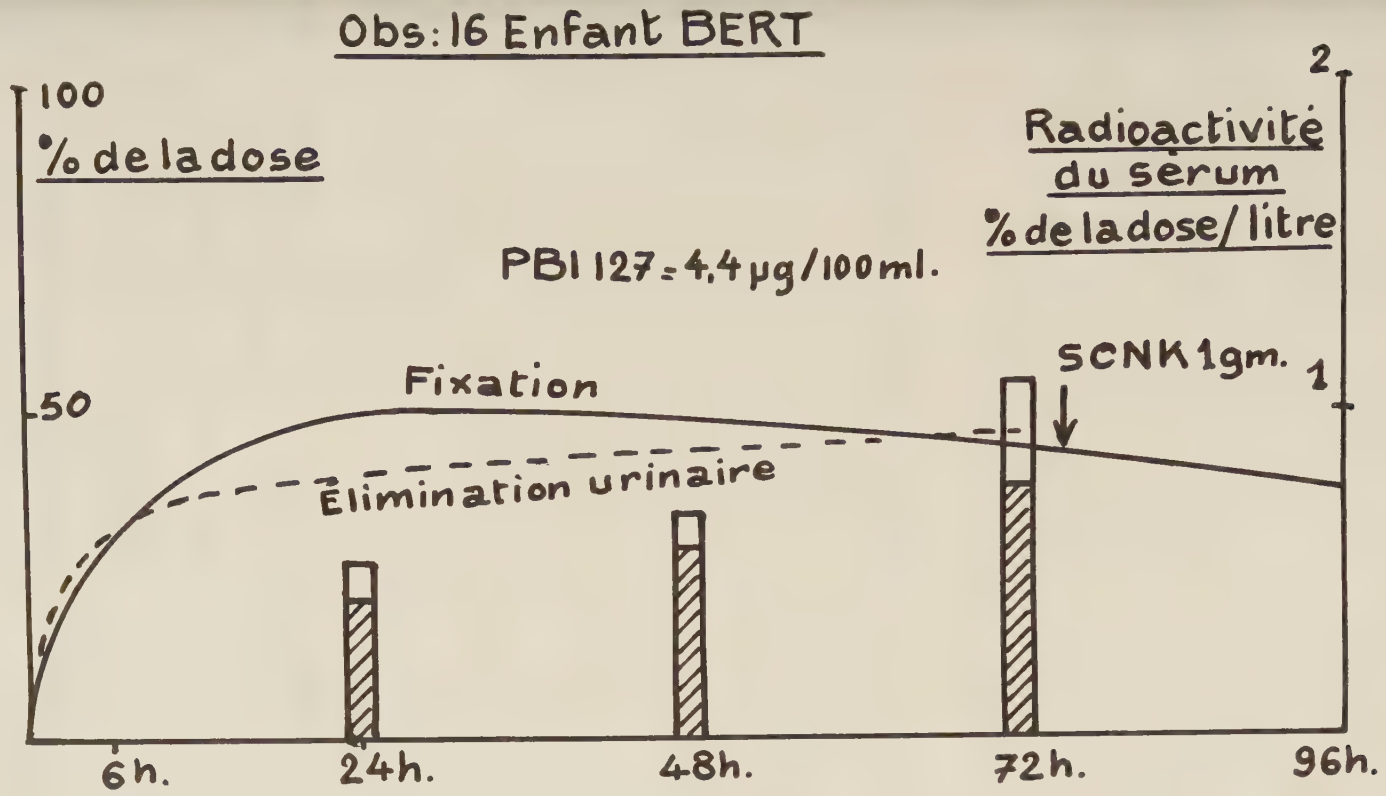


Figure 16 bis

hypertrophié.
L'enfant est soumis à un examen au radioiode après un mois d'arrêt de traitement.
Résultats .../... (Tableau XXXII - Figure 16 bis).

La fixation thyroïdienne de l'iode radioactif est forte et se maintient en plateau. La courbe de fixation n'est pas sensiblement affectée par l'ingestion de I gramme de thiocyanate de potassium. On en conclue que l'iode ne demeure pas à l'état ionique une fois capté par la glande. Cette fixation forte s'accompagne d'une hyperplasie modérée mais nette de la glande. On note un indice de conversion élevé, sans pour autant que l'indice hormonal soit supérieur à la normale.

L'iode protéique stable est caractéristique d'un myxoedème modéré étant peu abaissé par rapport à la valeur normale.

THYROIDE							
Temps après dose		30'	6h	24h	48h	73h	75h	96h
Fixation % de la dose		14,5	31,5	50	49	44,5	45	38
SERUM							
Temps après dose	% dose par litre A	Fraction I organique B	Indice I organique C = A × B	PMI 127 µg/100 ml			
24	0,27	79	0,21				
48	0,34	87	0,29	4,4			
96	0,54	71	0,38				
URINE							
Temps après dose		6h	24h	48h	72h	96h	
Elimination urinaire cumulée (% de la dose)		33	41	44	46	51	

TABLEAU XXXII

Etude de l'excrétion urinaire de l'iode organique
(Tableau XXXIII)

Temps après dose	I total éliminé % de la dose	I total cumulé % de la dose	Fraction I prganiq. C	I organ. % de la dose A×C	I organ. cumulé % de la dose	Indice I organ. urinaire = D×1000 B	soluble dans BuoH
0 - 8 h	36,46	36,46	1,22 %	0,44	0,44	12	85,5 %
8 - 24h	4,74	41,20	16,0 %	0,75	1,19	28,8	72,8 %
24 - 48h	2,87	44,07	46,3 %	1,32	2,51	56,9	51,4 %
48-72h	1,92	45,99	55,3 %	1,06	3,57	77,6	64,2 %

TABLEAU XXXIII

Nous constatons une excrétion urinaire de composés organiques beaucoup plus importante que chez le sujet normal. L'indice l'iode organique urinaire en témoigne (figure 17) ainsi que les pourcentages de la fraction organique qui vont en augmentant avec le temps. Ce fait indique un métabolisme périphérique anormal. Une partie notable de cet iode organique urinaire est insoluble dans le butanol.

L'étude chromatographique de l'extrait butylique d'urine désiodurée (émission de 0 à 8 heures après la dose d'I 131) montre au moins deux composés organiques nets :

de Rf 0,48 et 0,63 en solvant Butanol-Dioxane-Ammoniaque.
de Rf 0,31 et 0,71 en solvant Butanol-Acétique.

La position de ces composés exclut la présence de iodotyrosines. L'un des deux peut être éventuellement une iodothyronine. (voir figure 18). Des traces d'autres composés iodés organiques sont reconnues sur les autographies.

En vue d'explorer plus avant le métabolisme périphérique, nous avons pratiqué un examen à la DIT marquée.

Examen à la Diiodotyrosine marquée

On administre par voie intraveineuse 43.37 microcuries de DIT marquée à l'iode 131. La séparation de l'iode organique urinaire permet d'apprécier la quantité de DIT qui n'a pas subi de désiodation.
(Tableau XXXIV).

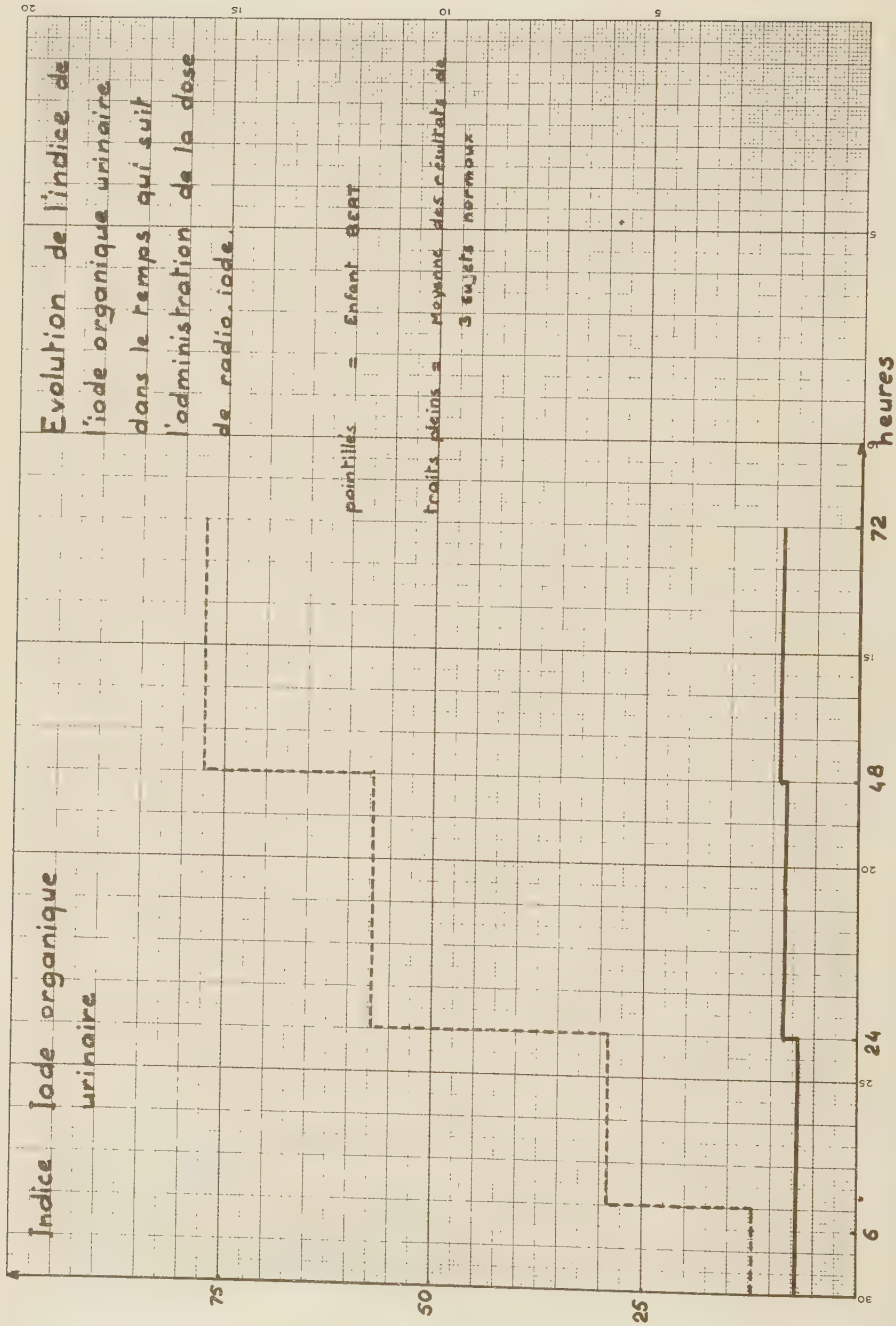

Evolution de l'indice de l'iode organique urinaire dans le temps qui suit l'administration de la dose de radio iode
pointillés = Enfant BERT
traits pleins = Moyenne des résultats de 3 sujets normaux
Indice Iode organique urinaire
heures
6
24
48
72
75
50
25

Figure 17

	I total éliminé % de la dose	Fraction I organique	I organiq. éliminé % de la dose	I organique cumulé % de la dose
0 - 1 h	32,2	62 %	20,5	20,5
1 - 2 h	6,85	40 %	2,74	23,34
2 - 4 h	2,8	24,5 %	0,68	23,92
4 - 6 h	4,1	26,8 %	1,09	24,00
6 - 8 h	2,5	26,0 %	0,65	24,65
8 - 24 h	4,5	42,2 %	1,89	25,54

TABLEAU XXXIV

On constate que la DIT subit une certaine désiodation ; une partie de l'iodure libéré est capté par la thyroïde (Fixation thyroïdienne à la 6e heure : 29 %, à la 24e heure : 39 %). Cependant la désiodation s'effectue moins complètement que chez le sujet normal. On retrouve 24 % de la dose non désiodés 4 heures après l'injection, donc au minimum 3 fois plus que chez le normothyroïdien. On constate aussi dans l'émission d'urine de 8 à 24 heures après la dose une augmentation du pourcentage de l'iode organique urinaire qui reflète le catabolisme des composés iodés issus de la thyroïde et fabriqués à partir de l'iode radioactif provenant de la désiodation de la DIT et capté par le corps thyroïde. Ce résultat recoupe bien ceux de l'étude de l'excrétion organique urinaire après une dose d'I 131 (page 147) qui manifestent une anomalie biochimique du métabolisme périphérique.
L'étude chromatographique permet de contrôler la validité de la désiodation et donne des résultats comparables à ce que nous avons observés dans les cas précédents SERA. et CHAN.
La chromatographie de l'urine désiodurée émise pendant la 1ère heure donne les résultats suivants : (figure 19).
En solvant Butanol-Acide acétique, par ordre de Rf croissant :

Iodures	0,23	3,7 %
Corps B	0,39	6,7 %
MIT	0,48	3,2 %
DIT	0,68	57 %
Corps C	0,78	14 %

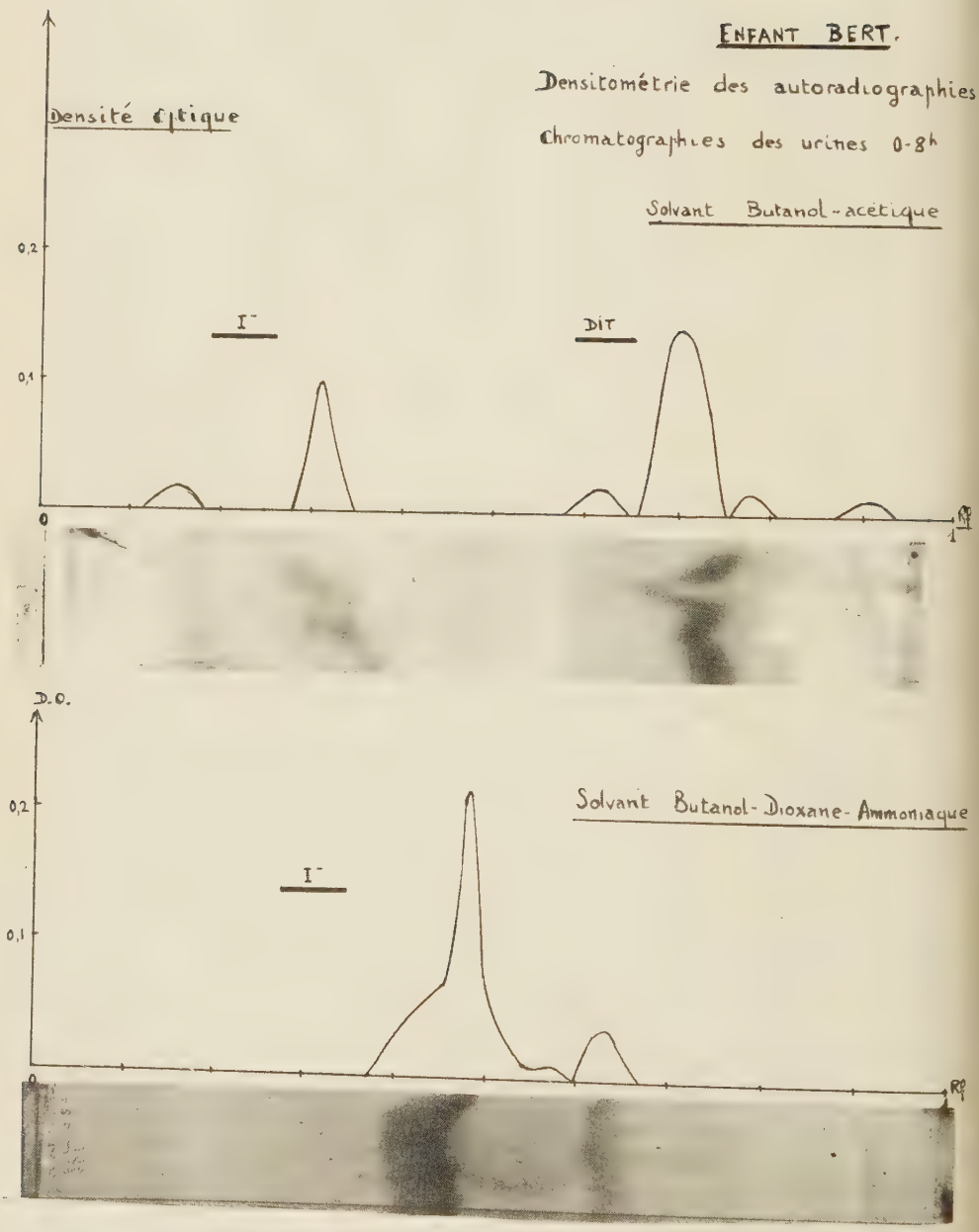

ENFANT BERT.
Densitométrie des autoradiographies
Chromatographies des urines 0-8h
Solvant Butanol-acétique
Densité optique
0,2
0,1
I⁻
DIT
0
1
Rf
D.O.
0,2
0,1
I⁻
Solvant Butanol-Dioxane-Ammoniaque
0
1
Rf

Figure 18

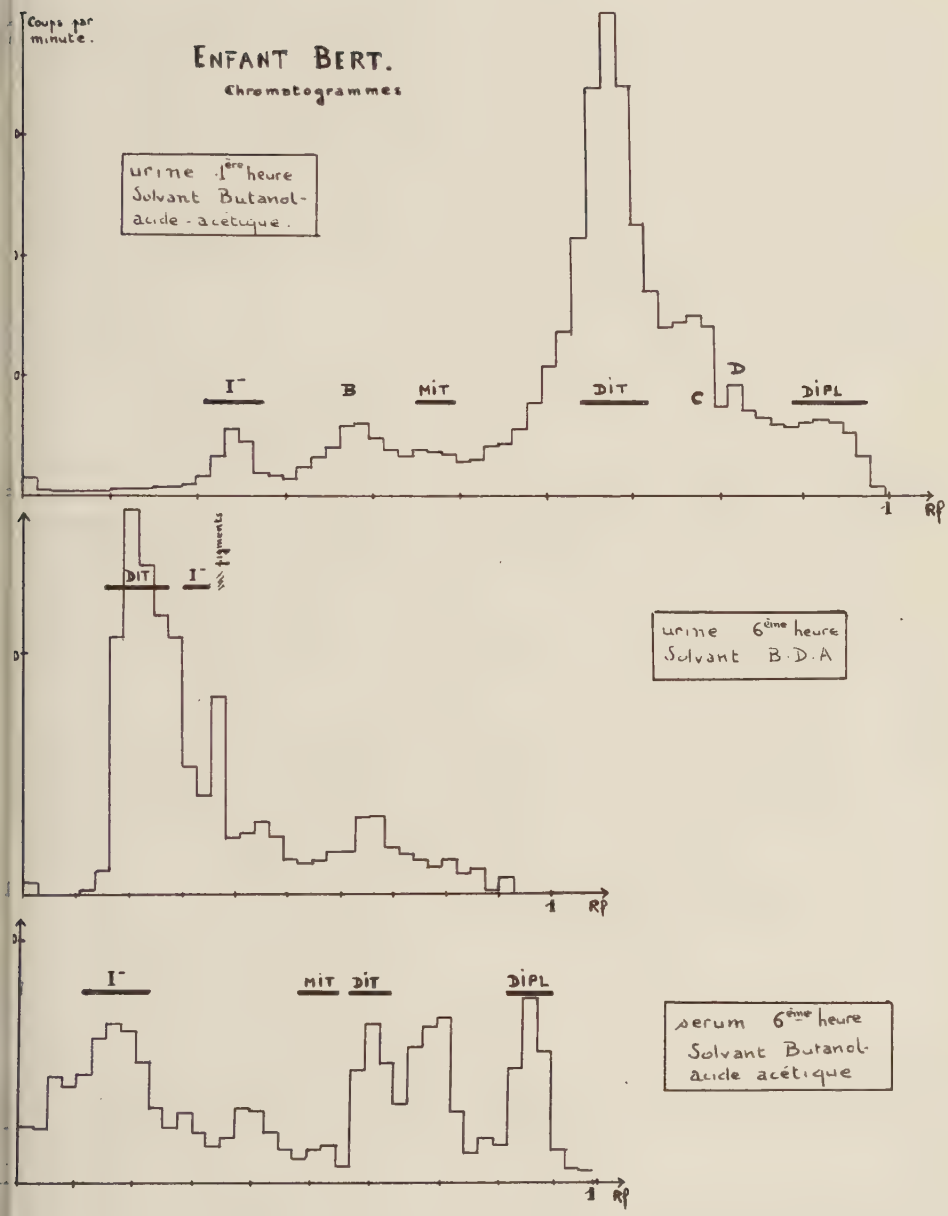

Coups par minute.
ENFANT BERT.
Chromatogrammes
urine 1ère heure
Solvant Butanol-acide-acétique.
I⁻
B
MIT
DIT
C
D
DIPL
1
Rf
DIT
I⁻
pigments
urine 6ème heure
Solvant B.D.A
1
Rf
I⁻
MIT
DIT
DIPL
sérum 6ème heure
Solvant Butanol-acide acétique
1
Rf

Figure 19

Corps D	0,82	7,4 %
DIPL	0,92	7,7 %

n solvant Butanol-Dioxane-Ammoniaque, la DIT prédomine lar-
ement tandis que les dérivés possibles (DIPL, MIT) sont mal
parés dans ce solvant.
n constate l'absence d'iodures minéraux et la présence de
aces d'un composé qui occupe la position de la thyroxine
ns ce solvant. La chromatographie des urines désiodurées
la 6e heure après la dose montre en solvant Butanol-
oxane-Ammoniaque outre la présence du groupe de dérivés
dotyrosiniques mal séparés (DIT en majorité + DIPL + MIT)
i représente 60 % de la radioactivité totale, 3 autres
mposés dont le Rf est supérieur à celui des iodures :

un composé de Rf	0,36	10,8 %
un composé de Rf	0,45	9,5 %
un composé de Rf	0,65	19,7 %

composé de Rf 0,36 suit immédiatement la position des
dures et se trouve solidaire d'une zone de pigments.

chromatographie des urines de la 8e à la 24e heure laisse
core apparaître une forte proportion de diiodotyrosine.

étude radiochromatographique du sérum de la 6e heure après
administration de la DIT marquée a été réalisée en solvant
tanol-acide-acétique sur l'extrait butylique du sérum.
igure 19). Elle montre l'existence de nombreux composés
dés parmi lesquels on reconnaît :

- des iodures minéraux dans la proportion de 38 %
- des traces de MIT
- 17 % de DIT
- 18 % de DIPL

côté de ces corps on note au moins 4 composés non identi-
és dont l'un, de Rf 0,70, correspond à 18 % de la radioacti-
té totale.

<u>marque</u> - Les résultats de la méthode de SOMOGYI appliquée à la séparation de la fraction protéique iodée du sérum montrent que 54 % de la radioactivité sont comptés sous forme organique et 46 % sous

forme minérale.
La confrontation des résultats avec ceux de la chromatographie laisse apparaître que les iodothyronines ne sont pas seules à être précipitées avec les protéines par l'hydroxyde de zinc. On constate que les iodotyrosines et leurs dérivés métaboliques sont aussi partiellement adsorbées sur les protéines sériques et précipitées avec elles.

L'observation de l'enfant BERT. peut être résumée de la façon suivante :

1er point : L'enfant présente un goître et une hyperfixation thyroïdienne du radioiode.
2e point : L'iodémie protéique stable est peu abaissée par rapport à la normale.
3e point : La présence dans les urines d'une grande quantité d'iode organique témoigne d'un catabolisme anormal des composés iodés.
4e point : Un défaut partiel mais très net de la désiodation des iodotyrosines est mis en évidence.

Commentaires concernant les observations 14 - 15 et 16

Le corps que nous avons appelé composé B migrant immédiatement après les iodures en solvant butanol-acétique a aussi été mis en évidence par ROCHE, MICHEL et leurs coll. (114) sous le nom de corps Z dans les urines d'enfants, myxoedémateux, qui métabolisaient normalement la DIT. TONG, TAUROG et CHAIKOFF (148) ont trouvé ce même composé sous le nom de composé X à partir des préparations de divers organes de rats incubés avec de la DIT marquée.
Outre la présence de DIT et en plus petite quantité de MIT, nous avons trouvé de l'acide diiodohydroxyphényllactique qui résulte de la désamination oxydative et de la décarboxylation de la DIT.
Quant aux corps C et D qui occupent la position des iodothyronines, en solvant butanol acétique, il est plus probable qu'il s'agisse de métabolites de la DIT. L'un des deux est vraisemblablement constitué par de l'acide diiodo-hydroxy-

nylpyruvique (DIPP) qui constitue l'étape métabolique qui
écède immédiatement la formation de DIPL résultant de la
ule désamination oxydative de l DIT. Ce DIPP possède un
de 0,90 en solvant butanol acétique et un Rf de 0,80 en
lvant Butanol-dioxane-ammoniaque. L'autre composé peut être
nstitué par un acide hydroxy - 4- mono ou di-iodo thyrophé-
l acétique, comme certains auteurs en évoquent la possibi-
té.
CHE, MICHEL et coll. (114) dans l'étude qu'ils ont prati-
ée chez deux enfants myxoedémateux sans trouble de la
ésioduration périphérique de la DIT ont trouvé des résultats
mparables aux nôtres. La chromatographie des urines des
ux premières heures après l'administration de la dose de
I marquée montrent en plus des iodures minéraux, la présen-
d'un corps Z (notre corps B) de MIT, de DIT, de DIPL, des
tites quantités de deux composés situés entre la DIT et le
PL en solvant butanol-acétique. (nos corps C et D).
ore identiques sont les résultats que nous avons obtenus
les urines d'un myxoedémateux sans trouble de la désioda-
on périphérique de la DIT (enfant LUBA.) (voir page 73).
us pouvons en conclure que le trouble observé chez nos
ois malades est uniquement un trouble quantitatif de la
ésiodation et non un trouble qualitatif qui aurait pu con-
ere à la formation de composés anormaux.

existe des myxoedémateux qui ne présentent pas de troubles
ne partiel de la désiodation des iodotyrosines ; nous en
ons un exemple dans l'observation n° 1 (Enfant LAUR.).
existe par contre des myxoedèmes où la désiodation des
dotyrosines est pratiquement nulle tant à la périphérie
dans la glande elle-même (137). Dans ce cas nous avons
que ce défaut métabolique était responsable de l'état
xoedémateux.
z les 3 enfants étudiés ici, on ne constate qu'un défaut
rtiel de la désiodation de la DIT, sans commune mesure avec
défaut relevé par STANBURY et ses coll. (138).
ois observations comportant des défauts partiels de la
halogenation périphérique de la DIT ont été rapportés
n par CAMERON (20) et deux autres par MOSIER et coll. (96).
ns l'observation de CAMERON, 20,3 % de la DIT administrée
t retrouvés dans les urines en 4 heures. Ces deux auteurs
gnalent que la vitesse de deshalogénation des iodotyrosines
evient normale après traitement soit par la thyroxine soit
l'extrait thyroïdien et est à nouveau perturbée après un
êt du traitement. Ces faits laissent penser que le trou-

ble partiel de déiodation est une manifestation du myxoedème, secondaire au myxoedème et ne le conditionnant pas. Pour notre part nous pensons que ce défaut est le reflet d'un métabolisme périphérique perturbé. Les différents examens pratiqués chez les 3 enfants étudiés nous permettent de formuler l'hypothèse d'un trouble de l'utilisation périphérique des hormones thyroïdiennes ; c'est ce trouble périphérique qui serait à l'origine du myxoedème.
En effet, dans nos trois observations, on note une iodémie protéique stable qui est normale et entièrement valable en tant qu'hormone physiologiquement active. En effet l'extractibilité par le butanol est normale et on n'a pas décelé d'iodotyrosines circulantes. Nous avons de plus contrôlé la présence de la thyroxine dans le sérum. Dans ces conditions comment expliquer l'état myxoedémateux puisqu'aucun des défauts de l'hormonogénèse n'est décelé ici ?
La seule explication restante est l'existence d'un trouble de l'utilisation par les tissus, d'une hormone parfaitement normale. En faveur de cette hypothèse, nous avons caractérisé deux défauts d'origine périphérique,

- La présence d'une quantité d'iode organique urinaire très importante (figure 17) après une dose de radioiode, alors qu'on en trouve très peu chez l'individu normal.
- Un trouble partiel de la deshalogénation périphérique de la DIT. On peut considérer ce trouble comme une manifestation du ralentissement des mécanismes enzymatiques qui s'effectuent au niveau des cellules, donc comme le reflet d'une anomalie périphérique.

Les trois sujets qui font l'objet de cette étude ont réagi favorablement au traitement par les extraits thyroïdiens ou par la triiodothyronine.
Nous avons vu qu'il ne s'agissait pas là d'un argument catégorique contre l'hypothèse d'un défaut éventuel de l'utilisation de l'hormone par les tissus. Même si le rendement d'utilisation de l'hormone est mauvais (ce que peut fort bien traduire la présence dans les urines d'une quantité importante de composés iodés organiques), on peut penser que l'organisme trouve son compte en métabolisant une grande quantité d'hormone d'apport exogéne. Dans ces conditions, il semble que l'on pourrait administrer des doses considérables d'hormone sans provoquer pour autant un surdosage. C'est effectivement ce que nous avons constaté de façon fortuite chez l'enfant CHAN. Son médecin traitant a porté la dose à 100 gammas

quotidiens de triiodothyronine en même temps que 60 ctg d'extrait thyroïdien, et l'enfant supporte parfaitement ces doses importantes.

Il nous paraît intéressant de rechercher désormais à étayer cette hypothèse par l'étude de la dégradation périphérique d'une hormone marquée (T4 ou T3) chez les myxoedémateux réunissant les conditions biochimiques dessinées dans ces 3 observations.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

CHAPITRE IV

FET DES INJECTIONS DE THYREOSTIMULINE SUR LE METABOLISME DE L'IODE AU COURS DU MYXOEDEME DE L'ENFANT.

On connait l'étroite subordination de la thyroide au con-
rôle hypophysaire qui s'exerce par l'entremise de la thyréos-
muline (TSH).
.e hypothyréostimulinémie peut être responsable de l'instal-
ition d'une insuffisance thyroidienne.
ns cette optique, il est apparu intéressant de rechercher
s effets d'un apport exogène de thyréostimuline sur le
tabolisme de l'iode, chez les enfants myxoedémateux.

L'épreuve à la thyréostimuline consiste, après un premier
amen au radioiode qui permet de faire le point du métabo-
sme de l'iode, à administrer pendant 5 jours par voie intra-
sculaire une dose qui est, chez l'enfant, de 5 unités
WLANDS-PARKES par jour d'hormone thyréotrope hypophysaire.
second examen au radioiode est effectué immédiatement après
les résultats en sont comparés au premier.

L'épreuve à la TSH a été pratiquée :

chez des enfants atteints de myxoedème primitif, sans trou-
e hypophysaire apparent.

chez des enfants atteints de tumeurs hypophysaires avec
suffisance thyroidienne secondaire.

chez une malade dont l'insuffisance thyroidienne avec goî-
e est associée à une surdité importante.

-:-

Effets de la TSH chez les enfants atteints de myxoedème primitif

Nous insistons bien sur le fait qu'il s'agissait dans tous
s cas d'enfants atteints d'insuffisance thyroïdienne isolée
type

dit "primitif" sans autre signe d'insuffisance hypophysaire associé.

Nous référant aux tableaux I, II et III concernant l'ensemble de nos observations, nous pouvons effectuer les constatations suivantes :

A) Myxoedème avec fixation très faible ou nulle et épreuve à la TSH

Sur 14 cas présentant une fixation thyroidienne quasi nulle et dépourvus de fixation ectopique, on a recherché 6 fois l'effet de la TSH et les 6 fois il s'est révélé nul, ne modifiant ni la fixation thyroidienne ni la valeur de l'iodémie protéique stable.
Dans une observation cependant (Obs. 4 : ALL. B) on a décelé une fraction de l'iodémie organique insoluble dans le butanol et l'extractibilité a été augmenté sous l'effet de la TSH, suivant en cela une action que nous avons trouvée de façon générale.

L'épreuve à la TSH pratiquée chez les 14 sujets sans fixation thyroidienne notable du radioiode, mais où une fixation ectopique éventuelle n'a pas été recherchée (tableau I.B) s'est toujours montrée négative.

Ces résultats négatifs ne sont pas surprenants : il faut que des résidus de tissu thyroidien fonctionnel de volume suffisant persistent pour que l'action de la thyréostimuline puisse se manifester.

B) Thyroide linguale et effet de la TSH

L'épreuve a été réalisée chez 7 enfants porteurs d'une thyroide linguale bien reconnue.
Le tableau suivant donne les résultats de l'exploration thyroidienne avant et après TSH. (Tableau XXXV).

		Région sous linguale			Sérum 24 ème Heure			
OM	Chronologie	Fixation % dose 6 h.	24h.	48h.	I^{131} total % dose/l. A	Fraction I. organ. B	Indice I. Organ. C=A×B	PBI 127 µg/100ml
Résultat positif de l'épreuve								
AGG	Avant TSH	9,0	8,0	9,0	3,68	93 %	3,38	2,3
	Après TSH	6,7	19,3	11,5	6,18	93 %	5,73	2,9
AKA	Avant TSH	2,8	5,0	3,0	0,28	59 %	0,16	1,6
	Après TSH	4,5	4,5	10,0	1,86	46 %	0,85	3,5
ORE	Avant TSH	2,8	5,0	5,0	1,63	64 %	1,04	1,4
	Après TSH	5,0	9,7	7	2,71	62 %	1,68	2,8
Résultat négatif de l'épreuve								
AS	Avant TSH	0	16,5	15,0	0,67	7 %	0,04	1,5
	Après TSH				3,20	3 %	0,09	
JGU	Avant TSH	5,0	7,4	7,7	2,23	26 %	0,57	2,3
	Après TSH	4,	5,6		1,87	42%	0,78	2,8
JIL	Avant TSH				3,98	66 %	2,62	8,1
	Après TSH	12,3	14,0	9,0	0,15	0 %	0	5,1
LA.	Avant TSH	15,0	28,0	26,0	0,59	38 %	0,22	4,3
	Après TSH	8,0	13,0	14,0	1,41	64 %	0,89	3

TABLEAU XXXV

Dans 3 cas sur 7 la réponse à la TSH a été positive. On constate en effet que dans les observations MAGG., SAKA. et FORE., la TSH élève à la fois la fixation linguale, la sécrétion hormonale et le taux d'iode protéique stable du sérum. Dans les 4 autres observations, malgré une tendance générale à l'élévation de l'indice d'iode organique du sérum la fixation n'est pas augmentée (elle est même abaissée dans deux cas) et l'iodémie protéique stable est stationnaire ou abaissée.

Les trois malades qui réagissent positivement à l'action de l'hormone thyréotrope ne présentaient pas de dysfonctionnement hypophysaire cliniquement apparent au moment de l'examen. L'enfant MAGG. est atteinte d'une insuffisance thyroidienne isolée et très discrète. Les caractères cliniques habituels du myxoedème font défaut et on note seulement le caractère très calme de l'enfant qui marche et parle peu ainsi qu'une hypothermie assez intense.
Dans son cas la réponse à la TSH ne s'étend que faiblement à l'iodémie protéique stable.

L'enfant SAKA. a depuis sa naissance manifesté une insuffisance thyroidienne sévère. L'épreuve a été pratiquée un mois après l'arrêt du traitement par 15 cg. quotidien d'extrait thyroidien. Les signes cliniques de l'hypothyroidie sont encore très nets au moment de l'examen, ils sont isolés sans signes d'insuffisance hypophysaire associée.

L'enfant FORE. a été examinée à l'âge de 2 ans avant tout traitement thyroidien, pour myxoedème. Les caractères cliniques sont modérés mais nets.

C) Myxoedème avec fixation faible et épreuve à la TSH

L'épreuve à la TSH a été réalisée chez 10 enfants dont la fixation thyroidienne du radioiode est faible (maximum $<$ 20 %)(tableau XXXVI)

OM	Chronologie	THYROIDE Fixation % de la dose 6h	24h	48h	SERUM 24 ème HEURE I 131 total % dose/l A	Fraction I organ. B	Indice I organ. C=A×B	PBI 127 µg/100 ml
Résultat positif								
SC.	Avant TSH	7,0			3,83	60 %	2,29	
	Après TSH	14,0			6,16	97 %	5,97	
Résultat négatif								
FA.	Avant TSH	14,4	3,0		2,64	11 %	0,29	2,2
	Après TSH							1
OL.	Avant TSH	4,0	6,2	8,5	1,80	14 %	0,25	2,4
	Après TSH							2
PI.	Avant TSH	9,0	8,0		3,77	26 %	0,98	1,8
	Après TSH		7,8	6,0	0,98	14 %	0,13	2,4
L.	Avant TSH		15,0		2,17	35 %	0,75	4,7
	Après TSH		6,8		3,39	15 %	0,50	5,6
RT.	Avant TSH	10,0	15,0	12,0	2,53	45 %	1,13	2,2
	Après TSH	16,0	15,0	14,0	6,76	79 %	5,34	3,9
HAF.	Avant TSH	11,0	8,5	7,0	3,25	72 %	2,34	2,4
	Après TSH	4,0	2,0		2,64	20 %	0,52	2,7
SC.	Avant TSH	5,0	7,0	7,0	6,67	47 %	3,13	3
	Après TSH	6,0	5,0	5,0	2,82	45 %	1,27	2,6
NI.	Avant TSH	18,0	6,0	1,7	9,01	87 %	7,86	5
	Après TSH	15,0	5,6	2,0	5,82	82 %	4,77	2,8
LL.	Avant TSH	3,0	5,7		3,31	9%	0,30	3,5
	Après TSH	3,6	2,3		2,43	18 %	0,43	1,8

TABLEAU XXXVI

Sur ces 10 épreuves, 1 seulement s'est révélée positive : il s'agit de l'observation LESC.

L'action positive de l'hormone thyréotrope se manifeste à la fois sur la fixation thyroidienne et sur le passage dans le sang de l'iode organique radicactif. Dans cette observation, on ne note pas de signes cliniques autres que ceux d'une insuffisance thyroidienne modérée.

Chez les 9 autres enfants, bien que l'observation BERT. semble consituter un début de réponse positive, l'action de la TSH est négligeable, si ce n'est au contraire une diminution parfois sensible de l'iodémie protéique stable, de l'iodémie protéique marquée et même de la fixation ; cet effet semble paradoxal et d'interprétation difficile.

D) Myxoedème avec fixation normale ou forte du radioiode et épreuve à la TSH.

6 enfants fixant normalement ou fortement le radioiode ont fait l'objet d'une épreuve à la TSH.

Les résultats sont les suivants : (Tableau XXXVII)

		THYROIDE				SERUM 24ème HEURE		
NOM	Chronologie	Fixation % de la dose 6h.	24h.	48h.	^{131}I % dose/l A	Fraction I.organ. B	Indice I, organ. C=A×B	PBI 127 µg/100ml
Résultat positif								
LAP.	Avant TSH		20	19	1,71	16 %	0,27	4,5
	Après TSH	40	47	47	1,00	66 %	0,66	20,3
OUV.	Avant TSH	23	35	38	0,87	56 %	0,47	2,2
	Après TSH	42	59	60	1,66	12 %	0,19	13,3
ECO.	Avant TSH	40	63		0,29	97 %	0,28	4,9
	Après TSH	68	71	65	2,86	91 %	2,59	8,2
IAB.	Avant TSH	52	58	52	4,46	48 %	2,14	8,9
	Après TSH	66	61	62	4,13	79 %	3,26	14,0
ST.	Avant TSH	71	62	44	4,05	92%	3,73	2,7
	Après TSH	64	28	20	21,30	92 %	19,58	7,2
Résultat négatif								
HIL.	Avant TSH	25	35	26	3,73	38 %	1,41	3,4
	Après TSH	28	35		2,55	70 %	1,78	2,9

TABLEAU XXXVII

Dans cette catégorie de myxoedémateux, la proportion de réponses positive à la TSH s'inverse par rapport aux résultats précédents. On compte 5 résultats positifs pour un résultat négatif.

Du point de vue clinique, aucune manifestation spécifique de troubles hypophysaires ou centraux n'est démontrée.
- Luc CIAP. présente à 5 ans un retard psychique, staturo pondéral et osseux. L'examen au radioiode confirme un hypofonctionnement thyroidien modéré.
L'effet de la TSH est positif vis à vis de tous les tests pratiqués.

- Jean BOUV. possède des antécédents thyroidiens dans sa famille. Son développement psychomoteur a été apparemment normal jusqu'à l'âge de 6 ans.
Après 6 ans, des signes d'insuffisance thyroidienne se sont installés et le diagnostic de myxoedème a été porté à l'âge de 8 ans.
L'examen à l'iode radioactif n'est pas significatif du myxoedème mais la valeur du PBI stable est très abaissée. L'épreuve à la TSH fortement positive en ce qui concerne la fixation thyroidienne et le PBI stable, montre paradoxalement une diminution de la fraction de l'iode protéique marqué présent dans le sérum de la 24ème heure.

- Jean Pierre LECO. manifeste un retard de croissance depuis l'âge de 6 ans. A 10 ans, il présente un manisme harmonieux qu'accompagnent des signes discrets d'hypothyroidie.
La fixation thyroidienne est forte et le PBI 127 preque normal. La TSH augmente à la fois la fixation, le PBI 127 et l'iodémie organique marquée.
L'iode protéique du sérum de la 24ème heure est extractible par le butanol à 90 %.

- Chantal CHAB. est un nourrisson de 1 mois et demi qui présente des crises convulsives et une bouffissure de la face qui évoque le myxoedème dont le diagnostic n'est pas certain. Sa mère est basedowienne.
La thyroide de l'enfant est hyperfonctionnante comme le manifeste la fixation élevée et l'iodémie organique marquée importante, extractible en totalité par le butanol (92 %).
L'iodémie stable présente une valeur normale forte.

résultats de toutes ces mesures sont augmentés sous l'ac-
n de la TSH.

laude BAST. est affecté d'un retard psycho-moteur et sta-
l important.
amen au radioiode signale une hyperactivité thyroidienne :
fixation de l'iode 131 est intense et la fuite hors de la
roide est rapide.
taux d'iode organique marqué du sérum sont élevés et l'ex-
tibilité par le butanol est quasi totale (90 %). Cependan
PBI stable est faible et caractéristique du myxoedème. La
nse à la TSH est très nette tant sur l'iodémie protéique
uée que sur l'iodémie stable ; la fixation thyroidienne
par contre légèrement abaissée, mais conserve un angle
uite accusé.

En résumé, nous avons pratiqué le test à la thyréostimu-
chez 43 enfants myxoedémateux dont l'affection consiste
n trouble qui apparaît primitivement thyroidien, sans
onctionnement hypophysaire caractérisé.
éponse obtenue a été positive dans 9 cas :

fois sur 7 chez des porteurs de thyroïde ectopique.

fois sur 10 chez les myxoedémateux avec hypofixation.

fois sur 6 chez des malades présentant une fixation nor-
le ou intense.

L'épreuve a toujours été négative lorsque le maximum de
tion cervicale est inférieur à 5 % de la dose traçeuse
nistrée, soit 20 cas.

ffets de la TSH chez les enfants atteints de tumeur hypo-
hysaire.

Lors d'un trouble hypophysaire qui est susceptible d'al-
r quantitativement ou qualitativement la formation de
la répercussion thyroidienne est très nette et le syn-
e de myxoedème est observé. C'est le myxoedème secondaire
que toujours associé à d'autres troubles endocriniens et
certains cas à des signes de tumeur hypophysaire.
égularisation du métabolisme de l'iode sous l'effet des
ctions de thyréostimuline constitue le test de choix qui
et de contrôler ce défaut (test de QUERIDO et STANBURY).

Cependant le diagnostic de myxoedème hypophysaire qui découle de cette dépendance thyroidienne secondaire au dysfonctionnement central, ne peut être affirmé en toute certitude que lorsqu'une atteinte hypophysaire est démontrée. En plus de 5 observations que nous avons publiées (94) où ce défaut a été reconnu chez l'adulte, nous avons récemment recueilli 5 observations d'enfants qui présentent un myxoedème secondaire à une affection hypophysaire caractérisée.

Il s'agit des observations suivantes :

1) Enfant MONN. garçon de 10 ans atteint d'un adenome chromophobe hypophysaire.
L'examen au radioiode a été pratiqué 4 mois après une radiotherapie hypophysaire à forte dose.

2) Enfant NAPO. fille de 4 ans atteinte d'un craniopharyngiome. L'examen au radioiode a eu lieu 1 mois après l'opération.

3) Enfant GEOR. Chantal fille de 7 ans atteinte d'un craniopharyngiome.
L'examen au radioiode a eu lieu 4 mois après l'opération.

4) Enfant MILA. garçon de 7 ans qui présente une tumeur hypophysaire probable, en cours d'évolution lors de l'examen à l'iode radioactif.

5) Enfant AMBR. fille de 11 ans, atteinte d'un craniopharyngiome.
L'examen à l'iode radioactif est effectuée 2 mois après l'opération.

L'épreuve à la TSH a été pratiquée dans les 5 observations. Les résultats de l'examen biochimique sont contenus dans le tableau suivant : .../... (Tableau XXXVIII)

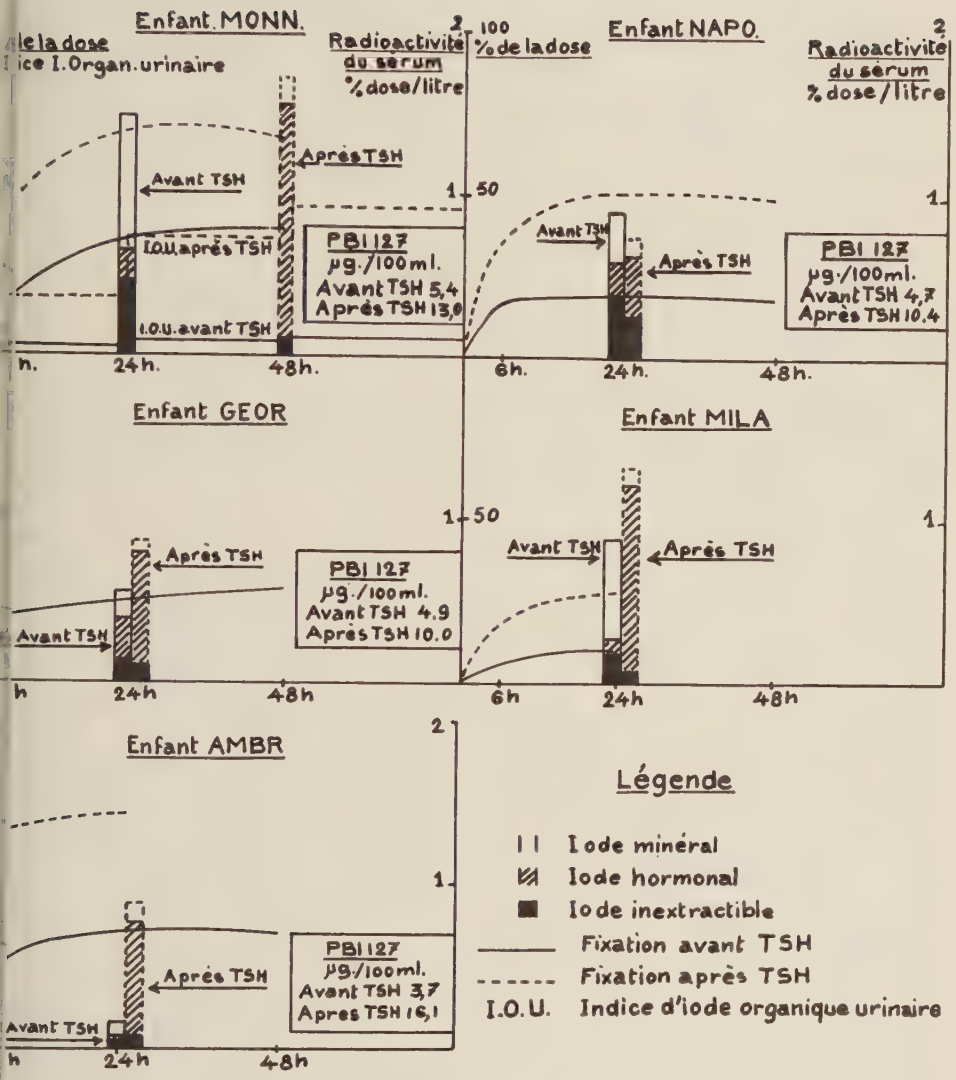

Enfant MONN.
Radioactivité du sérum % dose/litre
% de la dose
Avant TSH
Après TSH
I.O.U. après TSH
I.O.U. avant TSH
PBI 127
µg./100ml.
Avant TSH 5,4
Après TSH 13,0
Enfant NAPO.
Radioactivité du sérum % dose/litre
PBI 127
µg./100ml.
Avant TSH 4,7
Après TSH 10,4
Enfant GEOR
PBI 127
µg./100ml.
Avant TSH 4,9
Après TSH 10,0
Enfant MILA
Enfant AMBR
PBI 127
µg./100ml.
Avant TSH 3,7
Après TSH 16,1
24h.
48h.
6h.
Légende
Iode minéral
Iode hormonal
Iode inextractible
Fixation avant TSH
Fixation après TSH
I.O.U. Indice d'iode organique urinaire

Figure 20

		THYROIDE			SERUM 24 ème HEURE							
NOM	Chronologie	Fixation 6 h.	24 h.	48 h.	% dose par litre A	Fraction I. organ. B	Indice I. organ. C=A×B	I. organ. fraction extraite par butanol D	Indice hormonal vrai E=C×D	Indice I. organ. inextraite F=C-E	E/F	PBI 127 µg/100 ml
MONN.	Avant TSH	17	36	39	1,47	44 %	0,64	31 %	0,19	0,45	0,42	5,4
	Après TSH (48 h.)	46	69	66	1,71	97%	1,65	96 %	1,54	0,11	14,00	13,0
NAPO	Avant TSH	18	18	19	0,91	65 %	0,59	30 %	0,18	0,41	0,43	4,7
	Après TSH	36	51	49	0,74	85 %	0,63	58 %	0,37	0,26	1,42	10,8
GEOR.	Avant TSH	20	24	29	0,55	69 %	0,38	67 %	0,25	0,13	1,92	4,9
	Après TSH	38			0,86	92 %	0,79	88 %	0,69	0,10	6,90	10
MILA	Avant TSH	6	10		0,89	30 %	0,27	34 %	0,09	0,18	0,50	5,7
	Après TSH	19	28		1,32	93 %	1,22	95 %	1,15	0,07	16,40	
AMBR.	Avant TSH	27	36	35	0,16	43 %	0,07	42 %	0,03	0,04	0,75	3,7
	Après TSH	67	71		0,89	88 %	0,77	92 %	0,70	0,07	10,00	16,1

ant TSH., on remarque que la fonction thyroidienne est
ractérisée par une fixation cervicale du radioiode
ible ou normale. Récemment l'exploration de la fonc-
on thyroidienne 1 mois après l'évidemment chirurgical
tal de la selle turcique chez un autre enfant atteint
un dysembryome suprasellaire, nous a montré une fixa-
on atteignant 51 % à la 24ème heure après la dose tra-
use (Enfant DUPA).

radioactivité du sérum est généralement forte et l'in-
ce d'iode organique est élevé dans 4 observations sur
Les chiffres de l'iode protéique stable du sérum sont
rmaux ou voisins de la normale.

constate de plus, que l'indice d'iode organique (pro-
it de la radioactivité plasmatique à la 24ème heure
du pourcentage de celle-ci présent sous forme orga-
que) est constituée en grande partie par des composés
lés insolubles dans le butanol. L'indice hormonal vrai,
i ne tient compte que de la fraction de l'iode organi-
e soluble dans le butanol est réduit dans des proportions
tables.

même les résultats du PBI stable ne reflètent pas la
antité d'iode utilisable par les tissus en tant qu'hor-
ne thyroidienne disponible. Ils comprennent très proba-
ement outre l'hormone vraie, des composés organiques
ns activité hormonale.

rès TSH, quelles sont les répercussions de l'adminis-
ation de l'hormone thyréotrope hypophysaire ?
ns tous les cas étudiés jusqu'ici, tant chez l'adulte
e chez l'enfant, la réponse à la TSH a été positive.
(igure 20).

- On note une fixation thyroidienne augmentée et qui atteint des valeurs élevées (de 50 à 70 % à la 24ème heure).
- L'indice d'Iode organique global est augmenté.
- Le PBI stable augmente, il atteint parfois le double de sa valeur première.
- L'étude de l'excrétion de l'iode organique urinaire chez un de nos malades (Enfant MONN.) montre une augmentation très importante de l'indice d'iode organique urinaire. Inférieur à la normal avant l'épreuve, l'I.O.U. dépasse après TSH de très loin les résultats normaux.

Indice d'iode organique urinaire				
Temps après dose	0 - 6 h.	6 - 24 h.	24 - 48 h.	48 - 72 h.
Avant TSH	1,9	2,9	4,8	5,3
Après TSH	7,7	18,4	35,7	46,0

- L'un des effets typiques de l'administration de thyreostimuline est la régularisation de l'hormonémie.

L'extractibilité par le butanol est notablement augmentée jusqu'à redevenir normale. De ce fait l'iode hormonal utilisable s'accroît. Les représentations graphiques de la figure 20 visualisent ce phénomène. Aussi démonstrative à cet égard est la figure 21 concernant l'analyse chromatographique de l'extrait butylique du sérum chez l'enfant MONN. On constate qu'avant l'administration de TSH, l'iode serique extractible est cnnstitué essentiellement par de l'iode à l'état ionique accompagné de traces de thyroxine. Après TSH au contraire, l'extractibilité par le butanol est augmentée et l'iode organique se trouve alors sous forme de thyroxine.

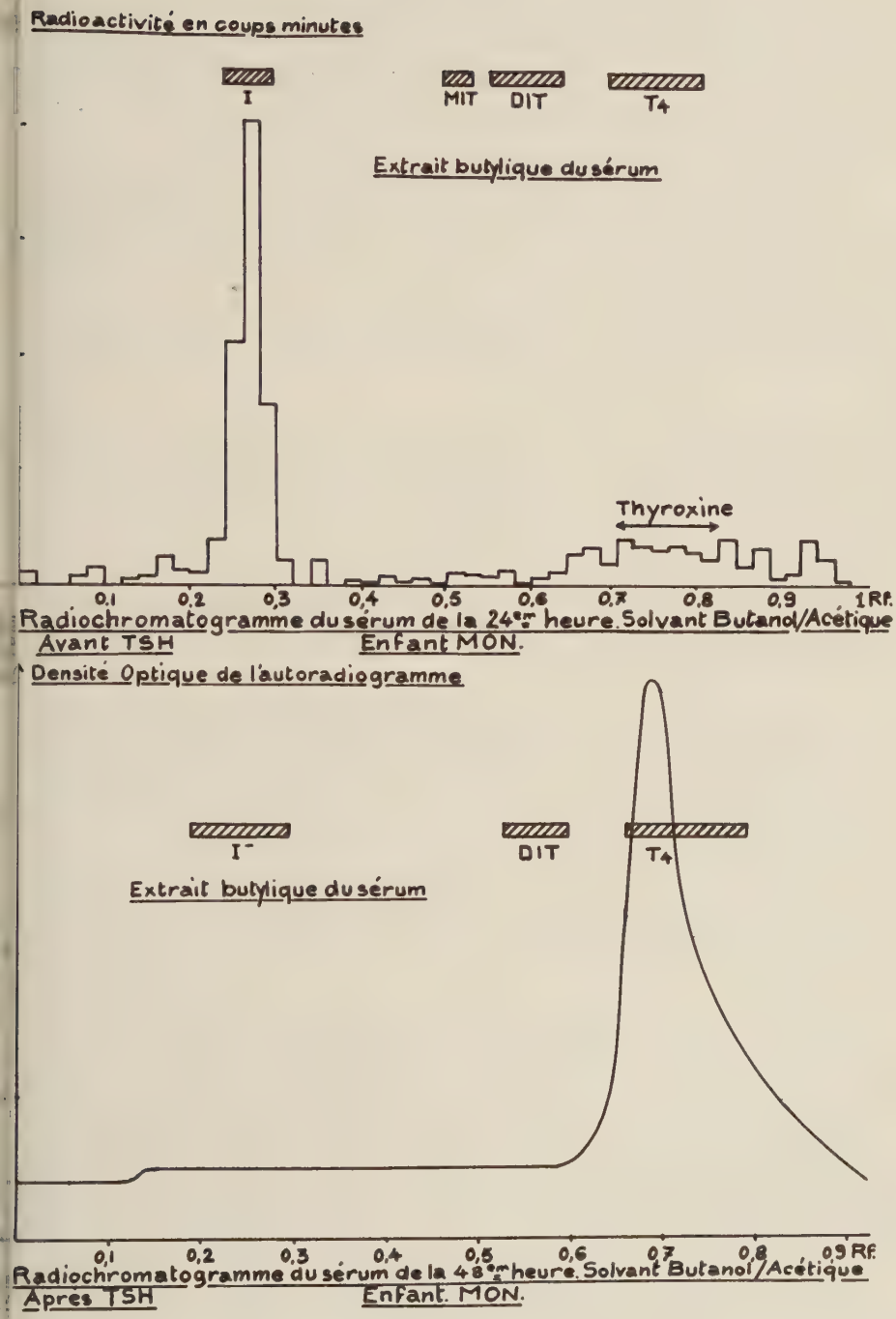

Radioactivité en coups minutes
I
MIT
DIT
T4
Extrait butylique du sérum
Thyroxine
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1 Rf.
Radiochromatogramme du sérum de la 24ème heure. Solvant Butanol/Acétique
Avant TSH
Enfant MON.
Densité Optique de l'autoradiogramme
I⁻
DIT
T4
Extrait butylique du sérum
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9 Rf.
Radiochromatogramme du sérum de la 48ème heure. Solvant Butanol/Acétique
Après TSH
Enfant. MON.

Figure 21

Cependant cet effet est à disjoindre des autres manifestations d'une réponse positive à la TSH. Nous l'avons mis en évidence même dans des cas où l'hormone thyréotrope n'avait aucune action sur la fixation thyroidienne et le PBI stable, (voir figure 5) même dans les cas où la fixation et le PBI 131 global étaient diminués après TSH.

En résumé, nous avons étudié l'état de la fonction thyroïdienne chez 5 enfants atteints d'insuffisance hypophysaire sévère secondaire à la présence d'une tumeur de l'hypophyse.

- Ces malades présentaient des retards de croissance ou de l'ossification avec des signes souvent discrets d'insuffisance thyroidienne.

- L'étude biologique de la fonction thyroidienne a montré une fixation normale ou affaiblie et une synthèse active de composés organiques iodés livrés à la circulation.

- L'étude de ces composés a montré de façon générale que la fraction la plus importante de l'iodémie organique iodée est constituée par des composés insolubles dans le butanol et sans activité pysiologique.

- La thyréostimuline hypophysaire a eu pour effet de diminuer ou de faire disparaître ces composés insolubles anormaux en même temps que la thyroxine circulante est notablement augmentée.

- La thyréostimuline a, de plus, élevé dans de fortes proportions la fixation thyroïdienne de l'iode 131 ainsi que l'iodémie protéique stable.

Quelles conclusions tirer de ces faits expérimentaux ?

1ère conclusion : Le déficit ou l'absence de thyréostimuline n'empêche pas la fixation par le corps thyroïde de proportions quasi normales de radioiode. La capacité de fixation est cependant accrue sous l'action d'un apport de TSH exogène. La fonction de captation n'est donc perturbée que dans de faibles limites par suite de la déficience hypophysaire.

Cette observation semble aller à l'encontre de ce qui se

passe après hypophysectomie aussi bien chez l'animal (16-17) que chez l'homme (18-154) euthyroidien : on note alors une diminution brutale et importante da la captation de l'iode 131.
Mais la privation brutale de TSH réalisée par l'hypophysectomie pratiquée chez un individu euthyroidien est sans commune mesure avec la lente altération qui aboutit à l'insuffisance thyroidienne.

2ème conclusion : Si la déficience hypophysaire n'empêche par la captation thyroïdienne des iodures, elle ne s'oppose pas non plus à leur intégration dans une molécule organique.

3ème conclusion : Une proportion importante du contingent de composés iodés organiques circulant est constituée par des molécules dénuées d'activité hromonale.
Ce résultat de l'altération hypophysaire peut être dû :

- soit à l'absence de TSH qui ne pourrait plus intervenir dans la régulation de la synthèse et de la protéolyse enzymatique de la thyréoglobuline.

- soit à la sécrétion toujours possible par les cellules tumorales d'une thyréostimuline anormale, responsable d'une hormonosynthèse thyroïdienne anormale.

3) <u>Effet de la thyréostimuline chez une malade dont l'insuffisance thyroïdienne avec goître est associée à une surdité importante.</u>

Martine CHAT. est née le 15 juillet 1951. Une hypoacousie est dépistée en 1954.
en 1955, on note l'aspect hypothyroidien de l'enfant qui est porteuse d'un goître de faible volume.
Le traitement à l'extrait thyroïdien, bien qu'améliorant l'état physique de l'enfant, la rend nerveuse et empêche tout travail scolaire.
La triiodothyronine est par contre très bien supportée. Sous l'effet du traitement l'hypothyroïdie régresse et disparait en Décembre 1959 ; cependant la surdité de l'enfant demeure toujours inquiétante.

Au moment de l'examen biologique de la fonction thyroïdienne (Septembre-Octobre 1959) le syndrome d'hypothyroïdie

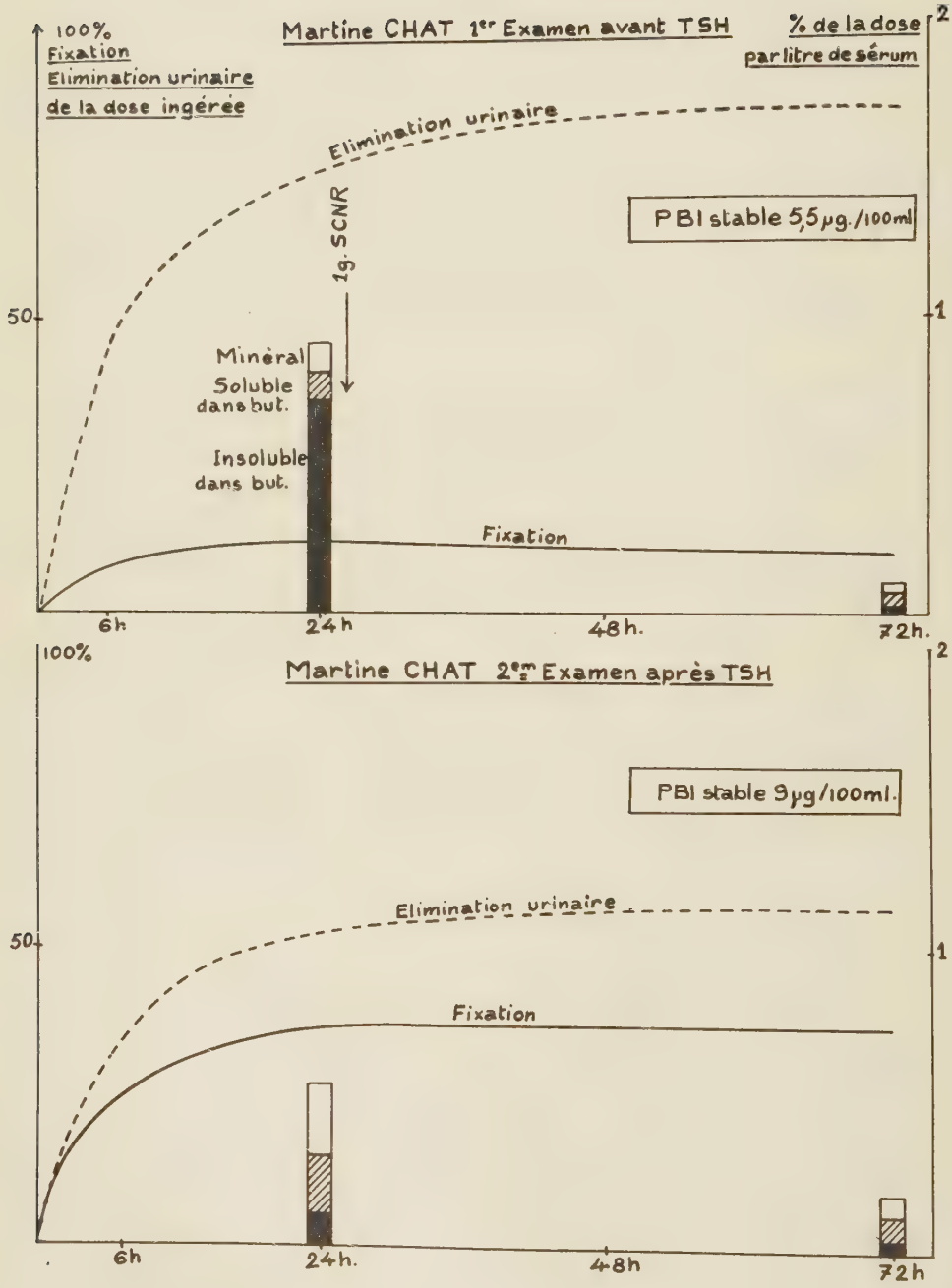

Martine CHAT 1er Examen avant TSH
100%
Fixation
Elimination urinaire
de la dose ingérée
% de la dose
par litre de sérum
2
Elimination urinaire
PBI stable 5,5 µg./100ml
1g. SCNR
50
1
Minéral
Soluble
dans but.
Insoluble
dans but.
Fixation
6h
24h
48h.
72h.
100%
Martine CHAT 2ème Examen après TSH
2
PBI stable 9µg/100ml.
Elimination urinaire
50
1
Fixation
6h
24h.
48h
72h

Figure 22

est évident et l'enfant porte un goître diffus.
Les résultats de l'examen pratiqué avant et après TSH sont portés dans le tableau suivant et visualisés dans la figure 22.

Dans le premier examen au radioiode, on note une fixation thyroïdienne faible (maximum 12 % à la 24ème heure) et se prolongeant en plateau, tandis que l'élimination urinaire du radioiode est intense.
L'ingestion de 1 gramme de thiocyanate de potassium n'affecte pas la courbe de fixation.
La radioactivité de l'iode organique du sérum de la 24ème heure est plus élevée que chez le sujet normal ; l'iodémie protéique stable dosée à 5,5 μg pour 100 ml, est normale.
L'extractibilité par le butanol acide de l'iode organique du sérum s'est révélée très faible ; 12 % seulement de l'iode organique sont solubles dans le butanol.
L'indice hormonal vrai, physiologiquement utilisable n'est donc que de 0,10 % de la dose d'iode administrée, par litre de sérum, alors que l'indice protéique global était de 0,92 %.
A la 72ème heure après l'administration de la dose, le taux de solubilité est plus élevé (71%) mais l'indice hormonal vrai est très faible (0,05 %).
La réponse à la thyréostimuline est très nettement positive. Malgré une iodémie radioactive diminuée, la fraction hormonale augmente et le taux d'extraction par le butanol est amélioré. Iodémie protéique stable et fixation thyroïdienne du radioiode sont notablement augmentés, de même que l'excrétion des composés iodés organiques urinaires.

Le test de désiodation de la DIT marquée s'est montré tout à fait normal (7 % de la dose de DIT marquée excrétés comme iode organique dans les urines, 4 heures après l'ingestion d'une dose de 15 microcuries de DIT).

L'observation de Martine CHAT. montre les particularités suivantes :

- hypoacousie grave d'origine centrale,
- présence d'un goître,
- réponse positive à l'action de la TSH, à la fois sur l'intensité de la fixation thyroïdienne du radioiode et sur l'iodémie protéique stable ou marquée,
- présence d'une fraction non extractible par le butanol

THYROIDE			
Temps après dose	6 h	24 h.	48 h.
Fixation % de la dose — avant TSH	8	12	12
Fixation % de la dose — après TSH	25	37	37

SERUM AVANT TSH								
Temps après dose	% dose par litre A	Fraction I organique B	Indice I organique C=A×B	I organique fraction extraite D	Indice hormonal vrai E=C×D	Indice I organique inextrac. F =C-E	Rapport E/F	PBI 127 µg/100 ml
24 h	0,92	80 %	0,82	12 %	0,10	0,72	0,13	5,5
72 h.	0,10	74 %	0,07	71 %	0,05	0,05	1	
SERUM APRES TSH								
24 h.	0,54	55 %	0,30	68 %	0,19	0,11	1,72	9
72 h.	0,19	65 %	0,12	70 %	0,08	0,04	2	

URINE			
Temps après dose	24 h.	48 h.	72 h.
Fraction de l'iode urinaire sous forme organique — avant TSH	1 %	3 %	6 %
Fraction de l'iode urinaire sous forme organique — après TSH	74 %	37 %	46 %

TABLEAU XXXIX

qui atteint 88 % de l'iodémie organique à la 24ème heure. L'hormonémie est partiellement régularisée sous l'effet de la T.S.H.

L'interprétation de cette observation est complexe et nous avons placé ce cas à part. L'interprétation la plus probable est que la surdité et l'insuffisance thyroïdienne sont toutes les deux d'origine centrale, l'atteinte du système nerveux central ayant entrainé un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde par l'intermédiaire de l'hypophyse. Cette observation nous parait faire le pont entre les observations de myxoedème primitif et les observations où le myxoedème est franchement secondaire à une atteinte de l'hypophyse.

La réponse positive à l'action de l'hormone thyréotrope, traduit une thyréostimulinémie quantitativement insuffisante pour exercer une stimulation complète de la thyroïde.
Si on admet que le goître est la manifestation clinique essentielle d'une stimulation hypophysaire exagérée, le goître observé ici est difficile à concilier avec une réponse positive à la TSH.

Ces faits conduisent à admettre la présence d'un thyréostimuline anormale épuisant la glande thyroïde en permettant la fuite dans le sang d'iodoprotéines inactives sur les métabolismes.

Conclusions concernant l'action de la TSH chez les myxoedémateux.

L'action positive de l'hormone thyréotrope se manifeste par un triple effet :

- élévation de la fixation thyroïdienne,
- élévation de la valeur du PBI 127,
- élévation de la vitesse d'apparition dans la circulation de composés iodés organiques marqués.

Cette action positive a été caractérisée chez des myxoedémateux dont l'insuffisance thyroïdienne est la seule affection manifeste, à l' exclusion de tout signe de dysfonctionnement hypophysaire.

Une conséquence particulière de l'administration de TSH a attiré notre attention. Il s'agit de la régularisation de

l'iodémie protéique, lorsqu'elle est constituée par des composés iodés organiques insolubles dans le butanol et dénués d'activité hormonale. Ces composés diminuent et disparaissent sous l'effet de TSH.
Le tableau suivant résume les effets de la TSH dans les observations où une telle fraction inextractible a été détectée.

On constate que l'hormone thyréotrope diminue la fraction inextractible et augmente la fraction hormonale de l'iodémie organique marquée, aussi bien chez les sujets qui présentent une action positive de la TSH vis-à-vis des deux autres paramètres que chez ceux qui au contraire répondent négativement. On note même chez ces derniers une légère diminution de la fixation thyroïdienne ainsi que de la valeur du PBI stable. (Tableau XXXX).

Dans les observations du myxoedème hypophysaire, la présence dans le sang circulant de composés iodés organiques insolubles dans le butanol, est en relation avec l'altération de la sécrétion hypophysaire de thyréostimuline.
On peut alors penser qu'une altération semblable peut être responsable de la formation de tels composés chez les sujets qui font l'objet des observations 3, 4, 5 et 9, malgré que le myxoedème semble primitif et que la TSH exogène n'augmente ni la fixation, ni le PBI stable.

Dans d'autres observations de myxoedème primitif, on note au contraire des précédentes, une réponse positive complète à la thyréostimuline, sans déceler de composés iodés organiques anormaux dans la circulation.
Cet effet se manifeste seulement lorsque les fragments thyroïdiens fonctionnels sont suffisamment importants pour assurer une fixation de radioiode supérieur à 5 % de la dose traceuse, et plus spécialement lorsque l'activité fonctionnelle du corps thyroïde est intense.
On l'a observé aussi avec une fréquence notable (3 fois sur 7) chez des malades porteurs d'une thyroïde ectopique.
La réponse à la TSH peut être positive :

- 1) soit parce que la stimulation de la thyroïde par l'hormone thyréotrope n'est pas maximale, par suite de la présence d'une hormonémie sensiblement normale, comme chez l'individu euthyroïdien.

Diagnostic	Action de TSH			
Myxnedoème primitif (voir figure 5)	Fixation	PBI 127	I hormonal 131	I organique 131 inextractib
BONI. obs. 3	-	-	+	-
ALL. B.- 4	0	-	+	-
GASC. - 5	-	-	+	-
ALLA. - 9	-	-	+	-
Myxoedème hypophysaire (voir figure 20)				
MONN.	+	+	+	-
NAPO.	+	+	+	-
GEORG.	+	+	+	-
MILA.	+	.	+	-
AMBR.	+	+	+	-
Origine inconnue du myxoedème (voir figure 22)				
CHAT.	+	+	+	-

- diminution ; + augmentation ; 0 effet nul;

TABLEAU XXXX

- 2) soit parce qu'il existe réellement une déficience de sécrétion quantitative ou qualitative de thyréostimuline dans le myxoedème primitif. Nous sommes enclins à admettre cette deuxième hypothèse.

Ces faits expérimentaux, dans leur complexité posent le problème de la nature exacte de la thyréostimuline, de sa pluricité éventuelle et de son mode d'action, toutes questions qui sont encore mal connues. Dans ces conditions, il est malaisé de postuler l'existence d'un défaut précis de la sécrétion hypophysaire, on ne peut que saisir les manifestations d'un tel défaut, c'est ce que nous avons recherché ici. La compréhension de ces problèmes nécessite l'étude quantitative et qualitative de l'hormone thyréotrope. La difficulté de cette étude a été jusqu'ici l'obstacle majeur au développement de la connaissance des mécanismes délicats de l'interaction hypophyso-thyroïdienne.

-:-:-:-:-:-:-:-

CHAPITRE V

TENTATIVE DE VUE D'ENSEMBLE ET CONCLUSIONS GENERALES.

Une centaine d'observations d'enfants myxoedémateux a servi de base à l'application des méthodes radiobiochimiques qui permettent l'exploration de la fonction thyroïdienne. Cette étude élimine le crétinisme endémique dû à l'insuffisance d'apport iodé, ainsi que le myxoedème d'origine médicamenteuse. Elle n'a comporté l'étude de 5 observations de myxoedème d'origine hypophysaire que dans le but de comparer l'effet de l'hormone thyréotrope dans le myxoedème secondaire à un trouble hypophysaire caractérisé.
La confrontation des résultats a permis de dégager des constatations d'ensemble, de poser des problèmes et de formuler des hypothèses nouvelles concernant la physiopathologie de la glande thyroïde.
Le tableau XXXXI donne une vue synoptique de la répartition des observations étudiées vis à vis des principaux aspects de l'exploration fonctionnelle du corps thyroïde.

+

+ +

I. Le problème du classement des formes pathogéniques du myxoedème congénital.

Les cliniciens établissent volontiers une distinction entre le myxoedème athyréotique et le myxoedème avec trouble de la synthèse hormonale.

Faut-il considérer ces deux types d'affection comme issus de troubles fondamentalement différents ?
Nous ne le pensons pas.
Il nous semble au contraire que la distinction n'est qu'apparente. En faveur de cette hypothèse, nous pouvons retirer de nos résultats, les constatations suivantes :

1) L'examen biochimique montre l'extrême variété de

	Fixation cervicale	Fixation ectopique	Fraction organique iodée du sérum	Nombre d'observ.	Nombre de goître	Effet positif de TSH	Interprétation
1	Nulle	1 fois sur 17	Nulle	17	1	0	Athyreose
2	Quasi nulle	Nulle	importante	10	0	0	
3	Quasi nulle	Non recherchée	importante	22	1	0	Myxoedème primitif
4	Nulle	Reconnue dans tous les cas	importante	12	0	3	Nonathyreotique
5	Normale	Nulle	importante	15	1	1	
6	Normale	Nulle	importante	10	3	2	
7	Normale	Nulle	importante	9	1	3	
8	Faible		importante	5	0	5	Myxoedème hypophys.
9	Faible		importante	1	1	1	Surdité Myxoedème Goître
			Total	101			

TABLEAU XXXXI

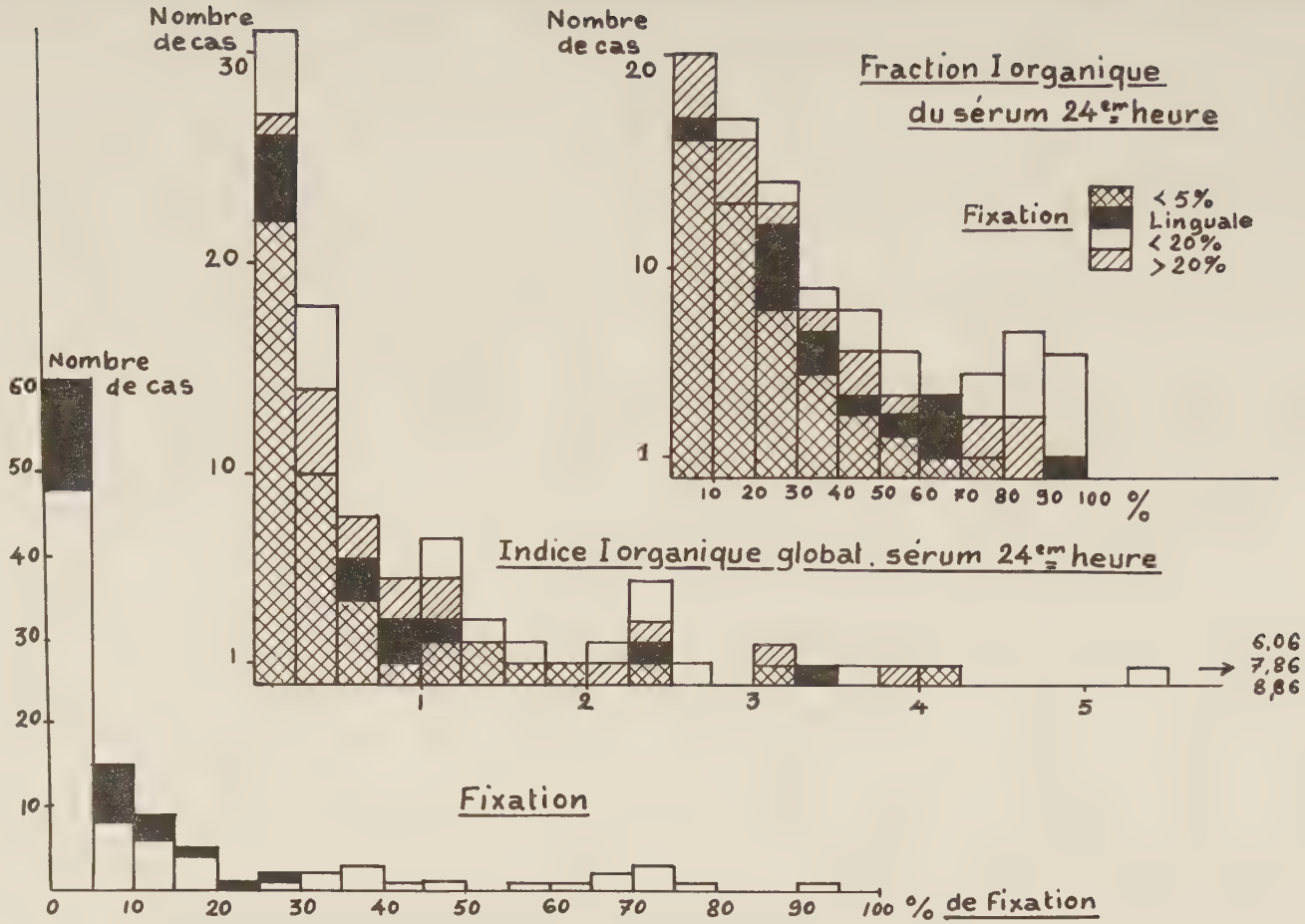

Nombre de cas
Fraction I organique du sérum 24ème heure
Fixation
< 5%
Linguale
< 20%
> 20%
Indice I organique global. sérum 24ème heure
6,06
7,86
8,86
Fixation
% de Fixation

Figure : 23

l'aspect fonctionnel du corps thyroïde (fig. 23).
- on trouve toutes les valeurs intermédiaires entre une fixation thyroïdienne nulle du radioiode et une fixation anormalement élevée (98 % de la dose traceuse à la 6ème heure. Enfant LAUR).
- les valeurs de l'iodémie protéique stable sont très dispersées depuis les valeurs nulles jusqu'aux chiffres normaux et supranormaux.
-Si la fréquence d'apparition du goître dans notre groupe de malades est relativement faible (7 sur 101), il est noté aussi bien lorsque la fixation thyroïdienne est quasi nulle (MASU. Obs. 12) que lorsqu'elle est faible, normale ou exagérée. Ces résultats ne sont pas en faveur de deux catégories distinctes de myxoedémateux.

2) Le myxoedème athyréotique pur n'est pas fréquent. Cinq conditions sont nécessaires pour en affirmer le diagnostic :
- le traitement thyroïdien doit être arrêté depuis un mois, au moment où l'épreuve fonctionnelle est pratiquée.
- la fixation cervicale du radioiode doit être nulle.
- il ne doit pas y avoir de fixation ectopique.
- la fraction de l'iodémie organique marquée doit être pratiquement nulle.
- le corps thyroïde doit être dans l'incapacité de répondre positivement à la thyréostimuline, ce qui constitue le signe de l'épuisement total de la cellule thyroïdienne ou de son absence.

3) D'une façon générale, lorsqu'il reste des fragments de tissu fonctionnel, ils sont en état d'hyperactivité, même lorsque la fixation est très faible.
Cette hyperactivité se manifeste :
- soit par le passage dans la circulation de composés iodés organiques marqués, d'activité spécifique élevée, mais insuffisants du point de vue quantitatif (PBI stable faible),
- soit par la libération dans le sang d'un contingent qui peut être quantitativement notable (PBI stable élevé) de composés iodés organiques marqués dénués d'activité physiologique.
- soit par une hyperfixation thyroïdienne de l'iode radioactif avec goître, soit par un goître sans hyperfixation, toutes manifestations d'une hyperactivité de la cellule thyroïdienne, constatées à des étapes différentes de la maladie.

La diversité de ces résultats n'est pas un obstacle à notre hypothèse et permet au contraire de penser que le mécanisme de l'affection est identique pour tous les myxoedèmes primitifs étudiés : le défaut de rendement soit de la synthèse hormonale, soit de l'utilisation périphérique de l'hormone impose à la glande un surcroît de travail.
Cette hyperactivité dont les images histologiques et les épreuves au radioiode rendent compte est réalisée par l'intermédiaire de la thyréostimuline hypophysaire qui engendre dans certains cas l'hyperplasie et le goître.
Les cellules thyroïdiennes, trop longtemps maintenues hyperactives finissent par dégénérer et mourir. L'atrophie progresse et le tissu noble est peu à peu remplacé par la sclérose, ce qui aggrave l'insuffisance thyroïdienne première.
Dans l'observation 12 (MAZU), un goître coexiste avec un myxoedème pratiquement athyréotique. L'épuisement du tissu thyroïdien est total : la dégénérescence cellulaire est histologiquement très nette et a conduit à une abolition de toutes les fonctions caractéristiques de la cellule thyroïdienne.
Cette observation montre la transition entre le myxoedème arrivé au stade ultime de la dégénérescence thyroïdienne et le myxoedème dans lequel la cellule thyroïdienne fournit un effort épuisant pour compenser les effets d'un défaut biochimique initial. Certaines anomalies biochimiques décrites dans le myxoedème avec trouble de l'hormonosynthèse ont été également observées dans d'autres affections thyroïdiennes où le mécanisme d'atrophie de la glande par épuisement est indiscutable : par exemple dans le crétinisme endémique, COSTA et ses collaborateurs ont noté la présence de diiodotyrosine dans le plasma.
Le myxoedème hyperactif souvent appelé restrictivement myxoedème avec goître semble réaliser ce qui se passe in utéro pour le myxoedème athyréotique. On peut penser que la glande thyroïde s'atrophie in utéro par suite d'un défaut de synthèse ou d'utilisation hormonale. L'attention du clinicien est attirée sur un défaut possible de la synthèse hormonale lorsque le myxoedèmateux observé présente à la fois un goître et une fixation thyroïdienne forte du radioiode. Une conséquence en a été la synonymie entre myxoedème avec trouble de l'hormonosynthèse et myxoedème avec goître.
Nos résultats laissent apparaître que tous les états intermédiaire entre l'athyréose et l'hyperfixation peuvent s'accompagner soit d'un trouble de la synthèse hormonale, soit d'un trouble de l'utilisation périphérique de l'hormone, la symptomatologie étant enrichie d'un goître ou non.

Les faits suivants, tirés de notre expérience, viennent à l'appui de cette hypothèse :

1) Dans 6 observations (Obs. 1 à 6. Fig. 5) un défaut qualitatif de la synthèse hormonale est manifesté par le passage dans le sang de composés iodés marqués insolubles dans le butanol.
L'intensité de la fixation thyroïdienne du radioiode est très variable d'un sujet à l'autre :

Fixation exagérée	:	2 sujets
Fixation normale	:	1 sujet
Fixation faible	:	2 sujets
" quasi nulle	:	1 sujet

D'autre part l'aspect de la fixation et son intensité sont complètement modifiés d'un examen à l'autre par suite du traitement reçu dans l'intervalle ; la présence d'un goître n'est notée que dans un seul cas (Obs. 1).

2) L'observation 13 (PEYR.) montre qu'un défaut de la synthèse hormonale peut se manifester chez un malade dont la fixation thyroïdienne n'est pas supérieure à la normale. Dans cette observation, le défaut n'est pas accompagné d'un goître.

3) Les observations 14, 15 et 16 présentent entre elles des points communs nombreux qui permettent de postuler la présence d'un défaut d'utilisation périphérique de l'hormone. Cependant si deux d'entre elles comportent une fixation supérieure à la normale, la troisième montre une fixation normale basse. Un seul goître est noté parmi ces 3 malades.

Pour ces diverses raisons, notre travail a posé le problème du classement des formes pathogéniques du myxoedème congénital. Les résultats nous ont conduit à la conclusion générale suivante :

Le myxoedème athyréotique, le myxoedème avec goître et hyperfixation, le myxoedème avec goître sans hyperfixation, le myxoedème sans goître et avec hyperfixation, le myxoedème sans goître ni hyperfixation, constituent des affections très voisines et ne diffèrent que par la réaction anatomique de la

glande thyroïde et par la chronologie de la maladie qui permet de passer d'une forme à l'autre de façon continue.

+

+ +

II. Myxoedème et thyroïde ectopique.

Lorsque l'iodémie organique, stable ou radioactive, n'est pas négligeable et coexiste avec une fixation cervicale nulle, la présence d'une thyroïde ectopique est toujours à envisager.
Sa détection n'a pas d'incidence sur le traitement, mais aboutit à une compréhension satisfaisante des résultats de l'épreuve biochimique et améliore la connaissance concernant cette anomalie de la migration du tissu thyroïdien, au cours de l'embryogénèse.
Le diagnostic peut être aiguillé vers l'athyréose lorsque l'ectopie n'est pas recherchée et passe inaperçue. Il est donc nécessaire d'effectuer le dépistage d'une fixation ectopique du radioiode chaque fois que la fixation cervicale est nulle.
Cette recherche doit être pratiquée au moyen d'un compteur à scintillation muni d'un localisateur suffisamment fin pour explorer la radioactivité sur tout le parcourt du tractus thyréoglosse, depuis la base de la langue où nous avons trouvé les fixations ectopiques décelées, jusqu'à la crosse de l'aorte où on peut encore observer du tissu thyroïdien.

Nous n'avons jamais rencontré de façon simultanée une fixation ectopique et une fixation cervicale et le fait de déceler nettement une fixation cervicale permet d'exclure la présence d'une ectopie thyroïdienne.
La coexistence de la thyroïde en place et de "thyroïdes accessoires" situées le long du tractus thyréoglosse a été cependant démontrée par les anatomistes, mais dans cette éventualité, on ne rencontre pas d'insuffisance thyroïdienne.
Le tissu thyroïdien ectopique est en effet fonctionnel et même lorsqu'il existe seul, il peut maintenir un état euthyroïdien. Il est certain que des individus normaux peuvent être des porteurs de thyroïde ectopique qui s'ignorent.
Des adultes euthyroïdiens ont été examinés au Laboratoire

à l'occasion de l'accroissement de volume de ces formations qui réalisaient alors de véritables tumeurs de la base de la langue et provoquaient des troubles de la respiration et de la déglutition. Il s'agit dans ce cas d'un goître du tissu thyroïdien ectopique. Ce goître traduit le surmenage du tissu qui permet encore de maintenir un métabolisme de l'iode normal. Chez nos malades, la thyroïde ectopique a dans certains cas maintenu un état euthyroïdien pendant plusieurs années, avant que l'épuisement des cellules n'entraîne une décompensation dont le myxoedème, d'abord fruste, est la manifestation.
On peut se demander si la décompensation qui est le fruit du surmenage du tissu fonctionnel provient de l'insuffisance quantitative de ce tissu par suite du défaut morphologique qui empêche la pleine expansion des cellules ou d'un défaut biochimique qui s'exercerait aussi bien sur une thyroïde cervicale.
Chaque fois que nous l'avons recherché, une hormonosynthèse anormale a été décelée, manifestée par la présence dans la circulation de composés organiques insolubles dans le butanol (fig. 6).
Ce fait s'est retrouvé parallèle à l'observation qui a été faite sur 6 enfants myxoedémateux avec thyroïde cervicale (fig. 5).
Si on admet que le myxoedème chez le porteur d'une thyroïde linguale provient de l'ectopie, cette constatinn tend à montrer que l'iodémie anormale est un reflet du myxoedème sans en être la cause, constituant cependant un facteur aggravant par déperdition de composés iodés inactifs sur les métabolismes.

Le fait que nous ayons obtenu 3 réponses positives à la thyréostimuline hypophysaire sur 7 épreuves, dans ce groupe de sujets, pose le problème de l'influence de l'hypophyse sur l'origine de l'ectopie aussi bien que sur la genèse du myxoedème.

+

+ +

III. Le problème du classement des défauts biochimiques observés chez les enfants myxoedémateux.

La détection d'un défaut biochimique donné et bien individualisé, nécessite une étude poussée très loin et qui s'écarte notablement d'un examen de routine.
Les préoccupations justifiées qui consistent à éviter l'administration d'une dose traceuse de radioiode trop forte de façon à réduire le risque carcinogénétique subi par l'enfant, ne sont pas pour faciliter cette étude.
Pour cette raison, les observations caractéristiques d'un défaut biochimique incontestable, relevées tant en France qu'à l'étranger pendant les dix dernières années ne dépassent guère la trentaine.

Ont été ainsi mis en évidence 4 types de dysfonctionnement, probablement de nature enzymatique et le plus souvent à caractère génétique, qui peuvent affecter la synthèse de l'hormone thyroïdienne, depuis le stade de la captation du radioiode jusqu'au passage de l'iode hormonal dans la circulation. Nous les rappelerons brièvement :

TYPE I) Le défaut de transformation de l'iode ionique en iode organique, dans le glande.

TYPE II) Le défaut de deshalogénation des iodotyrosines qui est à la fois intra thyroïdien et périphérique.

TYPE III) L'anomalie du couplage qui empêche le passage des iodotyrosines aux iodothyronines.

TYPE IV) La présence d'une iodémie protéique partiellement anormale détectée par son insolubilité dans le butanol.

Un cinquième type de défaut (TYPE V) dont la possibilité est évoquée consiste en une anomalie de l'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne, soit par une insuffisance de l'assimilation, soit par une exagération de l'excrétion, soit par une résistance tissulaire, ces trois éventualités pouvant aller de pair. On signale par exemple le goître hyperfolliculinique qui intervient comme réaction compensatrice à un déficit hormonal dû à une augmentation des besoins périphériques provoquée par l'imprégnation oestrogénique des tissus (69 ter).

La fréquence de chacun de ces défauts est difficile à apprécier ; certains sont plus faciles à déceler que d'autres. Le test au thiocyanate, par exemple, permet d'établir

aisément l'anomalie du premier type, ce qui explique la relative abondance des cas relatés. En fait, cette anomalie est rare. Nous ne l'avons jamais rencontrée.

Les troubles du passage des iodotyrosines aux iodothyronines semblent plus fréquents, mais on ignore encore si l'anomalie de deshalogénation des iodotyrosines et leur défaut de condensation sont des troubles typiquement distincts, et dans quelle mesure ils ne sont pas associés.

Il semble d'autre part que le défaut de deshalogénation soit une anomalie aussi bien intrathyroïdienne que périphérique et qu'on puisse trouver ce défaut avec des degrés variables d'intensité.

La présence dans le sérum d'iode organique marqué insoluble dans le butanol s'est manifestée avec une fréquence élevée dans nos observations, surtout lorsque la glande cervicale, ou linguale, fixe faiblement le radioiode. Il est vrai que nous avons orienté nos recherches dans ce sens.

Nous avons été conduit à formuler l'hypothèse d'un trouble du métabolisme périphérique à propos de 3 observations caractérisées par une hormonémie normale et la présence d'anomalies du métabolisme périphérique de l'iode et de la diiodotyrosine marquée.
Le problème le plus important posé par la constatation de ces différents défauts est certainement la discrimination à établir entre ceux qui sont susceptibles de constituer un trouble responsable de l'état de myxoedème et ceux qui, au contraire, sont le reflet secondaire d'un trouble primitif et ne représentent, de ce fait, qu'un facteur aggravant du myxoedème.

Le défaut initial peut être soit spécifiquement intrathyroïdien et se traduire par la synthèse d'une thyréoglobuline anormale, soit périphérique et généralisé à toutes les cellules de l'organisme, y compris les cellules thyroïdiennes.

- La première hypothèse peut s'accorder avec la présence d'un défaut biochimique secondaire résultant des anomalies stéréochimiques de la thyréoglobuline.
On peut envisager dans ce cadre le défaut de couplage des iodotyrosines et la production d'iodoprotéines anormales qui passent dans la circulation.

Dans cette hypothèse les troubles secondaires ne font que se surajouter au défaut primitif, provoquant une déperdition de composés iodés organiques et un effort supplémentaire de la glande qui aggrave l'état du myxoedème et entraîne plus rapidement encore la dégénérescence du tissu thyroïdien fonctionnel.

- L'hypothèse d'un défaut biochimique primitivement périphérique est évoquée dans trois de nos observations.

La régularisation de la désiodation périphérique de la diiodotyrosine constatée par MOSIER puis CAMERON sous l'effet d'un traitement thyroïdien montre qu'un défaut périphérique est corrigé par l'apport de thyroxine exogène.

Cette constatation peut militer aussi bien en faveur d'un déficit de production de thyroxine que d'une anomalie de l'utilisation de la thyroxine endogène par les tissus.
Or dans nos observations, le défaut partiel de déshalogénation périphérique va de pair avec une production hormonale quantitativement normale.
On peut alors penser que le rendement d'utilisation de la thyroxine endogène est faible et que l'apport massif d'origine exogène corrige ce défaut.

Il est difficile de vérifier ces hypothèses tant que n'auront pas été réalisées parallèlement la détection d'un trouble donné qui s'intègre dans la classification actuelle, l'étude de la thyréoglobuline suivant les méthodes de ROCHE et MICHEL et les épreuves qui permettent de tester le métabolisme périphérique de l'hormone, l'étude par exemple de la vitesse de dégradation d'une dose de thyroxine marquée.

Pour des raisons diverses, en rapport avec la chronologie du travail et la bonne coopération des parents du malade, il est difficile de réaliser la totalité des épreuves biochimiques souhaitables à propos de l'étude de chaque observation.
Plutôt que de pratiquer une étude extensive d'un nombre de cas important, ce qui ajoutera peu de chose à nos connaissances actuelles, il semble préférable d'envisager des explorations complètes et bien codifiées pour permettre l'inter comparaison des résultats d'un laboratoire à l'autre.
Nous proposons le protocole suivant qui comporte une étude en plusieurs étapes :

1er Temps. EPREUVE STANDARD AVANT ET APRES TSH.
(dose I 131 : 1 μc par kilog. de poids).

THYROIDE : - Etude de la fixation. chronologie 6-24-48 h.
- Epreuve au SCNK. (1 gm per os. 48ème h.)

SERUM 24 h : I 127 - PBI 127.
I 131 { - PBI 131.
- Indice I organique global
- Indice Hormonal (BEI 131)

URINES : Emission 0-6 h 6-24 h 24-48 h 48-72 h.
- Courbe cumulative de l'excrétion urinaire
- % I organique dans chaque émission
- Indice d'iode organique urinaire.

Résultats : On peut reconnaître par ces deux examens couplés

1) Défaut de Type I : SCNK +
2) Déficience de thyréostimuline : TSH +
3) Hormone anormale : fraction de l'iode sérique insoluble dans le butanol.
4) Défaut périphérique : taux élevé d'iode organique urinaire.

2ème Temps. EPREUVE A LA DIT MARQUEE.
(25 μc de DIT 131).

Résultats : 1) Désiodation normale
2) Désiodation anormale
a) anomalie intense (> 50 % excrété comme dérivés iodotyrosiniques en 4 h.)
b) anomalie partielle (< 50 % id.)

3ème Temps. EPREUVE A LA THYROXINE MARQUEE.

Etude de la vitesse de dégradation de la thyroxine marquée (Administrer une dose assez forte si possible 300 μc de façon à rechercher tardivement une iodotyrosinemie).

D'autre part, lorsqu'une biopsie peut être pratiquée, ou lorsque l'ablation d'un goître est prévue, il faut envisager

l'étude de la thyréoglobuline, après avoir administré 48 heures avant l'intervention une dose importante de radioiode.

L'exploration biochimique approfondie, associée à l'étude génétique de chacun des défauts révélés doit permettre de démêler l'écheveau complexe des troubles de l'hormonosynthèse, confirmer ou infirmer la résistance périphérique des tissus à l'action de l'hormone endogène et définir avec plus de précision les défauts biochimiques responsables du myxoedème.

IV. Rôle de la thyréostimuline dans le développement du myxoedème primitif.

Nous avons étudié l'action de la thyréostimuline sur le métabolisme de l'iode chez les sujets atteints de myxoedème sporadique.
Parmi ces sujets, 5 présentent une tumeur hypophysaire et répondent positivement à l'action de la TSH. Chez eux, le myxoedème est secondaire au trouble de l'hypophyse. Par contre, dans 9 autres cas, nous avons reconnu une action positive de l'hormone thyréotrope sans qu'aucun signe de dysfonctionnement hypophysaire ne se surajoute au myxoedème, qui présente alors toutes les caractéristiques d'une affection primitive.

L'action positive de l'hormone thyréotrope se manifeste par l'augmentation du pouvoir de fixation de l'iode, par l'élévation de la quantité d'hormone circulante et par l'accroissement de l'excrétion de l'iode organique urinaire, alors que l'élimination urinaire d'iodures minéraux diminue.
Nous avons tiré argument de ces faits pour évoquer l'intervention possible d'une anomalie de la sécrétion hypophysaire même dans les cas de myxoedème dit primitif.

Une manifestation constante de l'injection de thyréostimuline a été de rétablir l'extractibilité de l'iode organique circulant chez les sujets qui présentaient une fraction notable de cet iode, insoluble dans le butanol.

Cet effet s'est manifesté même lorsque les autres paramètres du métabolisme de l'iode n'étaient pas modifiés par l'hormone thyréotrope, ce qui implique une action dissociée de cette stimuline, aux différents stades de l'hormonogenèse. La mise en évidence de composés iodés organiques anormaux dans la circulation des malades atteints d'une tumeur hypophysaire (Fig. 20) montre que l'hypothèse d'une relation entre la génèse de ces composés et une anomalie de la thyréostimuline n'est pas exclue.

RESUME ET CONCLUSIONS.

La première partie de ce travail a été consacrée à l'examen des principales méthodes qui permettent la séparation des composés iodés et l'étude du métabolisme de l'iode.
Elle nous a donné l'occasion de choisir les techniques les mieux adaptées aux liquides biologiques et d'exposer les résultats que nous avons obtenus chez l'enfant euthyroïdien.

La seconde partie consiste en l'application de ces méthodes à l'étude du myxoedème sporadique de l'enfant.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I - Nous avons étudié les techniques de marquage des molécules iodées organiques (iodotyrosines et iodothyronines).
A ce propos, nous avons résumé le cycle métabolique de l'iode, suivi à la trace dans l'organisme par le marquage in vivo au radioiode 131, et sa cinétique qui constitue la base de l'exploration fonctionnelle de la thyroïde.

CHAPITRE II - Ce chapitre nous a conduit à envisager les différentes techniques de séparation susceptibles de réaliser l'isolement ou l'extraction des composés iodés dans les milieux biologiques, notamment l'extraction par le n butanol, la séparation sur résine échangeuse d'ions, et l'analyse chromatographique sur papier.

CHAPITRE III - Ce chapitre concerne les techniques particulières applicables à l'étude de la thyréoglobuline humaine et les résultats obtenus chez le sujet euthyroïdien.

CHAPITRE IV - Ce chapitre traite de l'analyse des composés iodés du sérum humain.
Nous y avons étudié la séparation globale de l'iode organique lié à ses supports protéiques du sérum, et le dosage de cette fraction tant radioactive que stable.
La séparation qualitative des constituants iodés a été abordée ainsi que la question des protéines vectrices de l'hormone circulante.
Nous avons également examiné la signification de l'iode organique insoluble dans le butanol et les résultats obtenus dans

la seconde partie de ce travail nous ont amené à introduire une distinction entre l'indice hormonal et l'indice d'iode organique global du sérum.

CHAPITRE V - Ce chapitre est orienté vers l'étude analytique des composés iodés de l'urine humaine.
La technique de désioduration par le passage de l'urine sur une colonne de CLAg permet de séparer l'iode organique qui est la seule fraction intéressante du point de vue qualitatif.
L'étude quantitative de l'iode organique urinaire a conduit à la définition d'un indice représentatif de l'importance de la fraction de l'iode urinaire qui se trouve sous forme organique : l'indice d'iode organique urinaire, dont on peut suivre l'évolution au cours du temps qui suit l'administration de la dose traceuse.
L'étude du métabolisme périphérique de la diiodotyrosine a été réalisée et les résultats obtenus chez le sujet euthyroïdien consignés dans ce chapitre.

DEUXIEME PARTIE.

CHAPITRE I - Nous rapportons les résultats obtenus à partir d'un groupe de 95 enfants atteints de myxoedème primitif.
Nous avons basé notre classification sur le taux de fixation de l'iode 131 par la glande thyroïde.
La dispersion des résultats montre que toutes les étapes intermédiaires existent entre l'hyperactivité et l'atrophie fonctionnelle, que le myxoedème purement athyréotique est un type assez rare et que la présence d'une ectopie thyroïdienne explique souvent le paradoxe qui existe entre une fixation cervicale nulle et une synthèse notable de composés iodés organiques.

CHAPITRE II - Nous avons exploré les observations de la littérature qui portent sur un défaut biochimique de la synthèse ou de l'utilisation de l'hormone, susceptible d'expliquer l'état myxoedémateux.
Cinq groupes d'anomalies sont évoqués, mais il est encore difficile d'affirmer leur individualité.

CHAPITRE III - Nous avons rapporté dans ce chapitre nos résultats portant sur 16 observations étudiées de façon approfondie.

-Onze d'entre elles ont permis de constater la présence dans le sérum d'une fraction notable de l'iode organique inextractible par le butanol. La signification de cette fraction anormale est étudiée.
-Une observation montre la coexistence d'un goître avec une fixation thyroïdienne quasi nulle et nous permet de conclure à la dégénerescence et à l'atrophie des cellules thyroïdiennes sous l'effet de la sollicitation permanente destinée à compenser le déficit d'hormone utilisable.
-Un cas de myxoedème avec goître et iodotyrosinurie s'ajoute aux observations où ce défaut a été constaté.
-Trois observations ont été examinées en détail sans qu'aucun trouble biochimique d'origine thyroïdienne n'ait pu être décelé. Par contre des anomalies du métabolisme périphérique de l'iode nous ont permis de formuler l'hypothèse d'un trouble primitivement périphérique de l'utilisation hormonale.

CHAPITRE IV - Ce chapitre rend compte des effets de l'injection de thyréostimuline hypophysaire sur le métabolisme de l'iode au cours du myxoedème de l'enfant.
Ces effets positifs se manifestent par l'élévation de la fixation thyroïdienne du radioiode, ainsi que de l'hormonémie. Ils ont été nets dans 9 observations de myxoedème qui ne présentaient aucun signe apparent de dysfonctionnement hypophysaire.
Nous avons signalé une autre manifestation de l'action de la thyréostimuline qui est nettement dissociée des précédentes : elle fait disparaître ou diminue la fraction de l'iode organique qui est insoluble dans le butanol, lorsqu'une telle fraction existe.
Cinq observations d'enfants dont l'insuffisance thyroïdienne est secondaire à la présence d'une tumeur hypophysaire sont rapportées comparativement.

CHAPITRE V - Ce chapitre nous permet de donner une vue d'ensemble sur la question du myxoedème sporadique de l'enfant et de résumer nos conclusions générales.
Nous pensons que la grande diversité des anomalies biochimiques observées est plus apparente que réelle et qu'elle traduit au moins partiellement les stades successifs de l'atrophie de la cellule thyroïdienne qui se surajoute au défaut biochimique initial.

Pour cette raison, nous ne considérons pas le myxoedème athyréotique comme distinct des autres formes, qui n'en diffèrent que par la réaction anatomique de la glande.

-:-:-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

(1) - ALBERT, A& KEATING, F : Metabolic studies with I 131 labelled thyroïd compounds : distribution and excretion of radio iodotyrosine in human beings.
J. Clin. Endocrin. 51 : 427, 1952

(2) - ALEXANDER : Iodide peroxydase in rat thyroïd and salivary gland and its inhibition by antithyroïd comounds.
J. Biol. Chem. 234 - 2 : 1530, 1959.

(3) - ANDREOLI, M. DELUCA, F ; PINCHERA, A ANDREANI. D : Recherches sur le transport plasmatique des hormones thyroïdiennes dans les hyperthyreoses.
Ann. Endocrin. 20 : 417, 1959.

(4) - ASATSOR : Isolement de substances aromatiques par l'emploi des charbons traités.
Biochem. J. 62 : 29, 1956.

(5) - AVANTURIER, G : Les liqueurs cupricarbonatées minérales. Leur application au dosage des sucres réducteurs par le réactif arsénomolybdique, en biologie.
Thèse Doct. Pharmacie, LYON 1950.

(6) - BARAUD, J& GENEVOIS, L : Dosage iodométrique de la tyrosine, du tryptophane et de la méthionine dans les protéines solubles non hydrolysées.
Bull. Soc. Chim. Fr. N° 280 : 1499, 1955.

(7) - BARKER, S.B. : Determination of protein - bound iodine.
J. Biol. Chem. 173 : 715, 1948.

(8) - BASSET, M. COONS, A and SALTER, W : Protein bound iodine in blood. V. Naturally occuring iodine fractions and their chemical behavior.
Amer. J. Med. Sci. 202 : 516, 1941.

(9) - BAUMAN, E : Über das Normale Vorkommen von Jod im thierkorper.
Ztschr. Physiol. Chem. 21 : 319, 1895.

(10) - BAUMAN, E und ROOS, E : Über das Normale Vorkommen von Jod im Thierkorper.
Ztschr. Physiol. chem. 21 : 480, 1895.

(11) - BERGER, M, GUINET, P et MORET, R : L'apport des techniques au radio-iode dans l'étude physiopathologique du goître du jeune.
Sem. Hop. Paris, 29 - 30 : 1507, 1953.

(12) - BERGER, M et NEIKEN, S : Le problème du passage de l'hormone thyroïdienne à travers le placenta.
Presse Méd. 4 : 62, 1958.

(12) bis - BERGER, M& PEYRIN, J.O. : Etude chromatographique des composés iodés éliminés dans les urines de sujets atteints de maladie de Basedow.
Ann. Endocrin. 18 : 402, 1957.

(13) - BLANQUET, P. MEYNIEL, G. MOUNIER, J et TOBIAS, C.A. : A propos des résines échangeuses d'anions Dowex I et 2. Séparation immédiate de l'iode organique et de l'iode minérale. Dosage rapide des acides aminés iodés marqués par I/131.

Bull. Soc. Chim. Biol. 39 : 419, 1957.

(14) - BLANQUET, P; MEYNIEL, G;& SAVOIE J. Cl : Résines échangeuses d'ions et métabolisme thyroïdien. Détermination quantitative portant sur le plasma.

C.R. Acad. Sci. 250: 217, 1960.

(15) - BOWDEN, C.H; Mac LAGAN, N.F. and WILKINSON, J.H : The application of the ceric sulphate-arsenious acid. Reaction to the detection of thyroxine and related substances.

Biochem. J , 59 : 93, 1955.

(16) - BROWN-GRANT, K; EULER, C; HARRIS, G.W. and REICHLIN, S : Measurement and experimental modification of thyroïd activity in rabbit.

J. Physiol, Lond, 126 : 1954

(17) - BROWN-GRANT, K and GIBSON, J.C. : Uptake of radio iodine by thyroïd gland of rabbit.

J. Physiol, Lond. 127 : 328, 1955.

(18) - BENJA, R.S. and LIPSETT, M.R. : The effect of iodide on the action of thyrotrophin in the hypophysectomised patient.

J. Clin. Endocrin. 19 : 19, 1959.

(19) - CAMERON, C : Radio iodine compounds of human urine after I 131 therapy.
Biochem. J, 74 : 329, 1960.

(20) - CAMERON, C : Normal and abnormal di iodotyrosine metabolism in human subjects.

Biochem. J, 74 : 323, 1960.

(21) - CHALMERS

J. Chem. Soc. 34 : 24, 1949.

(22) CHANEY, A.L. : Improvements in determination of iodine in blood.
Industr. and Engin. Chem. Anal Ed.
12 : 179, 1940.

(23) - CHAVARRIA, C; MUNOS FERREIRA, G; GUEVARA, G; RUPP, J and PASCHKLIS, K. : Butanol-insoluble iodinated compound in the plasma of a goitrous cretin.

J. Clin. Endocrin. 16, 157, 1956.

(24) - CHOUFOER, J.C. ; KASSENAAR, A.A.H and QUERIDO, A : Syndrom of congenital hypothyroïdism with defective dehalogenation of iodotyrosines.

J. Clin. Endocrin, 20 : 983, 1960.

(25) - CLAYTON, G.W.; SMITH, J.D. and LEISER, A : Familial goiter with defect in intrinsic metabolism of thyroxine without hypothyroïdism.

J. Pediat. 52 : 129, 1958.

(26) - CODEX Medicamentarius Gallicus

Ed. 1949 : 667.

(27) - DAIGLIESCH : Isolation and examination of urinary metabolites containing an aromatic system.

J. Clin. Path. 8 : 73, 1955.

(28) - DAVIDSON, R.A. and CURTISS, G.M. : Acetone fractionation of blood and urinary iodine.

Proc. Soc. Exp. Biol. 41 : 637 ; 1939.

(29) - DEBRE, R ; MARIE, J ; MICHEL, R ; WBIANA, M ; ROYER, P & LEVEQUE B ; goîtres myxoedemateux par trouble congénital de la synthèse hormonale.

Ann. Pediat. 1958.

(30) - DECOURT, J; FAUVERT, R ; de GENNES, J et SANCIER : Myxoedeme avec goître par trouble métabolique intra-thyroïdien d'apparition tardive chez un adulte.

Ann. Endocrin. 19 : 343, 1958.

(31) - DE GROOT, L.J. ; POSTEL, S ; LITVAK, J and STANBURY, J.B. Peptide linked iodothyronine and iodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter.

J. Clin. Endocrin. 18 : 158, 1958.

(32) - DENT, C.E. : The amino aciduria in fanconi syndrome. A study making extensive use of techniques based on paper partition chromatography.

Biochem. J. 41 : 240, 1947.

(33) - DEROME ; MAHAUX & HENRY - Iodo proteinemie anormale chez un enfant porteur d'un goître congénital.
Ann. Endocrin, 19 : 873, 1958.

(34) - DI GEORGE, A.M. & PASCHKLIS, K.E. : Sporadic hypothyroïdism associated with goiter.

J. Clin. Endocrin. 17 : 645, 1957.

(35) - DINGLEDINE, W.P.; PITT-RIVERS and STANBURY, J.B. : Nature and transport of the iodinated substances of the blood of normal subjects and of patients with thyroïd disease.

J. Clin. Endocrin. 15 : 724, 1955.

(36) - DOBYNS, B.M. and BARRY, S.R. : The isolation of iodinated amino acids from thyroïd tissue by means of starch column chromatography.

J. Biol. Chem. 204 : 517, 1953.

(37) - FAUBERT, R et LOVERDO, A : Etude statistique et critique de l'exploration thyroïdienne par l'iode radioactif.

Sem. Hop. Paris : 30-76 : 4223, 1954.

(38) - FAWCETT, D.M. and KIRKWOOD, S.J. : Tyrosine iodase.

J. Biol. Chem. 205 : 249, 1954.

(39) - FEUER : The formation of thyroïd hormones in vivo after the administration of I/131 K and thyrotropic hormone.

Biochem. J. 73 : 349, 1959.

(40) - FINK, R.M. and FINK, K : The formation of mono-iodotyrosine from radioiodine in the thyroïd of rat and man.

Science, 108 : 358, 1948.

(41) - FLETCHER, K : Fractionation and estimation of urinary iodine in patients with thyroïd disease.

Thèse University, Londres, 1956.

(42) - FLETCHER, K : The fractionation of urinary iodine. I. methods of analysis.

Biochem. J. 67 : 136, 1957.

(43) - FLETCHER, K-II. Metabolites excreted during treatment of carcinoma of the thyroïd.

Biochem. J. 67 : 140, 1957.

(44) - FLETCHER, P.E.; LETVAK, J and STANBURY, J.B. : The capacity of normal man to deiodinate iodotyrosine.

Acta Endocrin. 29 : 309, 1958.

(45) - GALTON, V.A. and PITT-RIVERS, R : The identification of the acetic acid analogues of thyroxine and tri-iodothyronine in mammalian tissues.

Biochem. J. 72 : 319, 1959.

(46) - GALTON, V.A. and PITT-RIVERS, R : A quantitative method for the separation of thyroïd hormones and relative compounds from serum and tissues with an anion exchange resin.

Biochem. J. 72 : 310, 1959.

(47) - GARDNER, J.V.; HAYLES, A.B. ; WODINER, L.B and OWEN, C.R. : Iodine metabolism in goitrous cretins.

J. Clin. Endocrin. : 19 : 638, 1959.

(48) - GLEASON, G.I. : Some notes on the exchange of iodine with thyroxine homologues.

J. Biol. Chem. 213 : 837, 1955.

(49) - GODDEN and MALLARD : The use of I 132 in studies of thyroïd function.

Brit. J. Radiol. 31 : 589, 1958.

(50) - GROSS, J & LEBLOND, C.P. : Composés iodés non thyroglobuliniques dans la thyroïde.

Endocrinology, 48 : 714, 1951.

(51) - GROSS, J and MARTIN, A.J.P. : Chromatographic separation and simultaneous estimation of naturally occurring substances containing I/131.

Biochem. J. 51, proc. XXVII, 1952.

(52) - GROSS, J and PITT-RIVERS, R : 3-5-3' Tri-iodothyronine. I. Isolation from thyroïd gland and synthesis.

Biochem. J. 53 ; 645, 1953.

(53) - HADDAD, H.M. and SIDBURY J.B. : Defect of the iodinating system in congenital cretinism : report of a case with biochemical studies.

J. Clin. Endocrin : 19 : 1446 - 1959.

(54) - HALNAN and POCHIN, E : The use of I/132 in studies of thyroïd function.

Brit. J. Radiol. 31 : 581, 1958.

(55) - HAMILTON, J.G. and SOLEY, M.H. : Studies in iodine metabolism by use of a new radioactive isotope of iodine.

Apor. J. Physiol. 127 : 557, 1939.

(56) - HANDBURY : The diagnostic use of I/132.

J. Clin. Endocrin. 14 : 1530 - 1954.

(57) - HARINGTON, C.R. : Chemistry of thyroxine, I. Isolation of thyroxine from the thyroïd gland.

Biochem. J. 20 : 293, 1926.

(58) - HARINGTON, C.R. : Chemistry of thyroxine. II. Constitution and synthesis of desiodo thyroxine.

Biochem. J. 20 : 300, 1926.

(59) - HARINGTON, C.R. and BARGER, G : Chemistry of thyroxine. III. Constitution and synthesis of thyroxine.

Biochem. J. 21 : 169, 1927.

(60) - HERTZ, S ; ROBERTS, A and EVANS, R.D. : Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroïd physiology.

Proc. Soc. exp. biol. New-York, 38 : 510, 1938.

(61) - HOFMEISTER, F : Untersuchungen über die Protein Stoffe. I. Uber jodirtes Eier albumin.

Ztschr. Physiol. Chem. 24 : 159 - 1898.

(62) - HORST, W : Radiojoddiagnostik von Struma und Schilddrusen Krebs und Untersuchungen Zur Frage einer Jodfehlverwertung in deren Pathogenese.

Strahlentherapie, 34 : 150, 1956.

(63) - HORST, W & HEUWIESER, H : "Contribution à la chimie de l'iode urinaire dans les maladies thyroïdiennes".

Strahlentherapie Dtsch. 102 : 379, 1957.

(64) - HUTCHINSON, J.H.; ARNEIL, J.C. and Mac GIRR, E.M. : Defiency of an extra thyroïd enzyme in sporadic cretinism.

Lancet, 273 : 314 ; 1957

(65) - INGBAR : Prealbumin : a thyroxin binding protein of human plasma.

Endocrinology, 63 : 256, 1958.

(66) - JACKSON, A.D.M. : Non-endémic goitrous cretinism.

Arch. Dis. Child. 29 : 571, 1954.

(67) - JOLIOT-CURIE, I et JOLIOT-CURIE, M.F. : Un nouveau type de radioactivité.

C.R. Acad. Sci. 198 : 254, 1934.

(68) - JOLIOT, F ; COURRIER, R; HOREAU, A & SUE, P : Sur l'obtention de la thyroxine marquée par le radio iode et son comportement dans l'organisme.

C.R. Acad. Sci. 218 : 769, 1944.

(69) - JOSEPH, R & JOB J.C. : L'hypothyroïdie congénitale avec anomalie de la condensation des iodotyrosines.

Arch. Franç. Pediat. 15 : 464, 1958.

(69) bis - JOSEPH R.; TUBIANA M. et JOB J.C. : L'hypothyroïdie par anomalie congénitale de la thyroxinogénèse. Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 3 : 167 - 1958.

(69) ter - JUSTIN-BESANCON L.; KLOTZ H.P. ; TUBIANA M. - Intérêt de l'exploration par l'iode radioactif dans l'étude des réactions thyroïdiennes et particulièrement celle des hyperfolliculiniques Semaine Médicale - 29, 6I - I952 - cité par (I50)

(70) - KENDALL, E.C. : Isolation of the iodine compound wich occurs in the thyroïd. Its chemical nature and physiologic activity.

J. Biel. chem. 20 : 50I, I9I5.

(7I) - KIRKWOOD, S.J. and FAWEETT, D.M. : The synthesis of organic bound iodine by cell free preparation of thyroid tissue.

J. Biol. Chem, 205 : 795, I953.

(72) - LACHIVER, F et LELOUP, J : Microdosage de l'iode sanguin.

Bull. Soc. Chim. Biol, 3I : II28, I949.

(73) - LAMARQUE, P; THIBAUD, E et MERCIER, J : Etude radioactive de l'électrophorégramme du sérum de malades traités par l'iode radioactif. I/131.

Conf. Int. Radioisotopes. ONU.

(74) - LARDY, H : The metabolism of thyroïd hormones by Kidney and the biological activity of the products.

Ciba foundation Colloq. Endocrin. vol. 10 : 156, 1957.

(75) - LARSON, F.C.; COULSON, D.H. and ALBRIGHT, E.C. : A radiochemical method for the determinajtion of microquantities of thyroxine.

J. Biol. chem. ; 196 : 45, 1952.

(76) - LARSON, F.C. ; DEISS, W and ALBRIGHT, E.C. : Radiochromatographie identification of thyroxine in an alpha globulin fraction of serum separated by starch zone electrophorestis.

J. Clin. Invest. 33, 230 ; 1954.

(77) - LEBLOND, C.P. and SUE, P : cité par Miller

Amer. J. Physiol. 134 : 549, 1941.

(73) - LELAND, J.P. and FOSTER, G.L. : A method for the determination of thyroxine in the thyroïd.

J. Biol. Chem, 95 : 165, 1932.

(79) - LELONG, M; JOSEPH, R; CANLORBE, P; JOB J.C. et PLAINFOSSE, R : Arch. Franç. Pediat. 13 : 341, 1956.

(80) - LISSITZKY, S ; BENEVENT, M.Th et ROCHE, J : Sur le mécanisme de la désioduration enzymatique des iodotyrosines par le tissu hépatique du rat.

C.R. Soc. Biol. 152 : 10, 1958.

(81) - LISSITZKY, S ; BENEVENT, M. Th.; ROQUES, M & ROCHE, J : Sur la desiodation des iodotyrosines et des hormones thyroïdiennes par le foie du rat. Mise en évidence des produits formés.

Bull. Soc. Chim. Biol. 41 : 1329, 1959.

(82) - LISSITZKY, S et ROQUES, M : Sur la présence de composés inconnus dans la thyroxine et la 3'.5.3' tri-iodothyronine marquées par I/131 obtenues par synthèse.

C.R. Soc. Biol. 150 : 536, 1956.

(83) - LISSITZKY, S; ROQUES, M et BENEVENT, M.Th : Combinaison proteine cellulaire - thyroxine et desiodation de l'hormone.

C.R. Soc. Biol. 153 : 803, 1959.

(84) LOMBARDO : The removal of non steroïdal pigments of urinary extracts by adsorption on charcoal.

J. Biol. Chem, 212 : 353, 1955.

(84) bis - Mac CONAHEY, W.M. ; KEATING, F.R. and POWER M.H. : The behaviour of radioiodine in the blood.

J. Clin. Invest. 28 : 191, 1949.

(85) - MAC GIRR, EM ; HUTCHISON, J.H. and GEMENT, W.E. : Sporadic non-endemic goitrous cretinism. Identification and significance of monoiodotyrosine and diiodotyrosine in serum and urine.

Lancet : 271 : 906, 1956.

(86) - Mac LAGAN, N.F. BOWDEN, C.H. and WILKINSON, J.H. : the metabolism of thyroïd hormones. II - Detection of thyroxine and tri-iodothyronine in human plasma.

Biochem. J. 67 : 5, 1957.

(87) - Mac LAGAN, N.P. and REID, D : The desiodation of thyroïd hormones in vitro.

Ciba foundation Colloq. Endocrin. 10 : 190, 1957.

(88) - MEYNIEL, G : L'utilisation des résines échangeuses d'ions pour l'étude de la cinétique de formation des tyrosines et thyronines iodées dans la glande thyroïde.

Thèse Doct. es-sciences - Imp. Drouillard Bordeaux 1958.

(89) - MEYNIEL, G; BLANQUET, P; MOUNIER, J et ESTIBIOTTE, M : Sur la séparation qualitative et quantitative des aminoacides thyroïdiens par chromatographie sur résines échangeuses d'anions (Dowex).

Bull. Soc. Chim. Biol. 40 : 181, 1958.

(90) - MEYNIEL, G; MOUNIER, J; BLANQUET, P; STOLL, R et MARAUD, R : Sur la deshalogenation de la thyroxine in vitro. C.R. Soc. Biol. 1958.

(91) - MILCOU, S.M.; NICOLESCU & ZINCA : La glande thyroïde se compose d'unités fonctionnelles ayant des constantes de temps différents.

Conf. Int. Radioisotopes - UNESCO - Pergamon Press. London.

(92) - MILLER, W ; ANDERSON, G; MADISON, A ; and SALLEY, D : "Exchange reactions of diiodotyrosine.

Science - 100 : 340, 1944.

(93) - MORET, R; BOUCHERLE, A & LAMBERT, M : Caractères de la dialyse contre une solution de poly vinyl pyrrolidone à travers une membrane de cellophane.

C.R. Soc. Biol. 149 : 719, 1955.

(94) - MORNEX, R; PEYRIN, J.O. & BERGER, M : Les anomalies de la fonction thyroïdienne au cours de l'insuffisance hypophysaire.

Ann. Endocrin. 20 : 934, 1959.

(95) - MOUNIER, J; BLANQUET, P & MEYNIEL, G : Méthode simple de marquage des acides aminés iodés au moyen de I/131.

Bull. Soc. Pharmac. Bordeaux 96 : 6, 1957.

(96) - MOSIER, BLIZZARD and WILLEINS : Congénital defects in the biosynthesis of thyroïd hormone.

Pediatrics, 21 : 248, 1958.

(97) - MOZZICONACCI, P; MICHEL, R; TUBIANA, M; ATTAL, C et GIRARD, K : Goitre par trouble de l'hormonosynthèse avec thyroglobuline anormale.

Ann. Pediat. N° 1524 ; 260, 1960.

(98) - NEIMMAN, N; KELLERSHONN, C; PIERSON, H & MARTIN, J : Le rôle de l'ectopie thyroïdienne dans la genèse du myxoedème.

Arch. Pediat. 15 : 315, 1958.

(99) - NEIMANN, N; MICHEL, R & PIERSON, H : Myxoedème familial avec goître - Trouble congénital de l'hormonosynthèse.

Arch. Pediat. 16 : 1023, 1959.

(100) - OSWALD, A : Ztschr physiol. chem. 27 : 14, 1899.

(101) - OWEN and Mac CONAHEY, W.M. : An unusual iodinated protein of the serum in Hashimoto's thyroïditis.

J. Clin. Endocrin. 16 : 157, 1956.

(102) - PITT-RIVERS, R and GROSS, J : The identification of 3 - 5 - 3 L. Tri-iodothyronine in human plasma.

Lancet, 262 : 439, 1952.

(103) - PITT-RIVERS, R and TATA, J.R. : k"The thyroïd hormones"

Pergamon Press, 1959.

(104) - PLASKETT, L.G. : Thyroxine metabolism by extracts of rat liver.

Nature, 181 : 273, 1958.

(105) - ROBBINS, J; WOLFF, J and RALL, J.E. : Iodoproteins in normal and abnormal human thyroïd tissue and in normal sheep thyroïd.

Endocrinology, 64 : 37, 1959.

(106) - ROCHE, J; JOSEPH, R; TUBIANA, M; JOB, J.C. & RIBIERRE : Hypothyroïdie congénitale avec goître par défaut de transformation de l'iode minéral en iode organique.

Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 4 : 27, 1959.

(107) - ROCHE, J; JUTISZ, M; LISSITZKY, S & MICHEL, R : Chromatographie quantitative des acides aminés iodés radioactifs de la thyroglobuline marquée.

Biochim. Biophys. Acta, 7 : 257, 1951.

(108) - ROCHE, J, LISSITZKY, S; MICHEL, O et MICHEL, R : Etude radiochromatographique des étapes de l'ioduration de l'histidine et de la tyrosine.

C.R. Acad. Sci., 234 : 957, 1951.

(109) - ROCHE, J; LISSITZKY, S et MICHEL, R ; Sur la triiodothyronine, produit intermédiaire de la transformation de la diiodothyronine en thyroxine.

C.R. Acad. Sci., 234 : 997, 1952.

(110) - ROCHE, J; LISSITZKY, S & MICHEL, R : Chromatographie analysis of radioactive iodine compounds from the thyroïd gland and body fluids.

dans "Methods of Biochemical analysis" Vol. I : 243, 1954 - Interscience Publishers, New-York.

(111) - ROCHE, J; MICHEL, R; JOUAN, P et WOLF, W : Sur la microsynthèse de diverses iodothyronines marquées par I' I/131. I -Synthèse des molécules marquées.

Bull. Soc. Chim. Biol. 37 : 759, 1955.

(112) - ROCHE, J; MICHEL, R; JOUAN, P & WOLF, W : Sur la microsynthèse de diverses iodothyronines marquées par l'I/131. II - Purification des molécules marquées.

Bull. Soc. Chim. Biol. 37 : 819, 1955.

(113) - ROCHE, J; MICHEL, R; CLOSON, J & MICHEL, O : Sur la sulfoconjugaison hépatique de la 3.5.3' tri-iodo. L -thyronine et la présence d'un ester sulfurique de cette hormone dans la bile et le plasma.

Biochim. Biophys. Acta. 33 : 461, 1959.

(114) - ROCHE, J; MICHEL, R; CLOSON, J; MICHEL, O : Sur la nature des produits éliminés par l'urine après administration de diiodotyrosine.

Rev. franç. Et. Clin. 3 : 135, 1958.

(115) - ROCHE, J; MICHEL, O; DELTOUR, G; MICHEL, R : Sur la thyroglobuline humaine marquée à l'Iode radioactif à l'état normal et dans la maladie de Basedow.

Ann. Endocrin. 13 : I, 1952.

(116) - ROCHE, J; MICHEL, R & JOUAN, P : On the presence of 3.5.3' triiodothyroacetic acid and 3-3' triiodothyronine in rat muscle and kidney after administration of 3.5.3' triiodo-L-thyronine.

Coll. Endocrin. Ciba Foundation, vol. 10 : 168, 1957 - Churchill Ed. London.

(117) - ROCHE, J; MICHEL, R; MICHEL, O; DELTOUR, G & LISSITZKYS: Thyroglobuline marquée ou artificiellement iodée sans dénaturation.

Biochim. Biophys. Acta. 6 : 572, 1951.

(118) - ROCHE, J; MICHEL, R; MICHEL, O & LISSITZKY, S : Sur la deshalogénation exzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique.

Biochim. Biophys. Acta, 9 : 161, 1952.
Biochim. Biophys. Acta, 12 : 570, 1953.

(119) - ROCHE, J et MICHEL, R : Hormones thyroïdiennes

Exposés ann. bioch. med. 17 : 97, 1955.

(120) - ROCHE, J & MICHEL, R : Radio isotopes artificiels en médecine et applications biologiques de l'iode radioactif. Les isotopes radioactifs.

XXXVIe Congrès fr. Med. Lausanne, 1959.

(121) - ROCHE, J, MICHEL, R, JOUAN, P et WOLF, W : The recovery of 3-5-3' triiodothyroacetic acid and 3-3' triiodothyronine from rat kidney after injection of 3-5-3' triiodo-L-thyronine.

Endocrinology, 59 : 425, 1956.

(122) - ROCHE, J; MICHEL, R & NUNEZ, J : Separation chromatographique de divers acides aminés iodés au moyen de solvants volatils tamponnés. Application aux constituants iodés du corps thyroïde.

Bull. Soc. Chim. Biol. 37 : 809, 1955.

(123) - ROCHE, J; MICHEL, R; & TATA J.A. : Sur la nature des combinaisons iodées excrétées par le foie et le rein après administration de L. 3-5-3' triiodothyronine.

C.R. Soc. biol. 148 : 642, 1954.
C.R. Soc. biol. 148 : 1036, 1954.

(124) - ROCHE, J; MICHEL, R & VOLPERT, E : Sur la formation d'acides aminés iodés dans la caséine en présence de xanthine-oxydase et d'iodures minéraux.

C.R. Soc. Biol. 148 : 21, 1954.

(125) - ROCHE, J; MICHEL, R ; & TUBIANA, M : Caractères de la thyroglobuline anormale extraite de certains goîtres congénitaux avec troubles de l'hormonogénèse.

Rev. Franç. Et. Clin. 4 : 1051, 1959.

(126) - ROCHE, J; MICHEL, R & WOLF, W : Préparation de nouveaux dérivés iodés de la D.L. thyronine.

C.R. Acad. Sci. 239 : 597, 1954.

(127) - ROCHE, J; MICHEL, R & WOLF, W : Recherches sur la synthèse et la deshalogénation des iodothyronines.

Bull. Soc. Chim. Fr. N° 68 : 462, 1957.

(128) - SALTER, W.T. and JOHNSTON, McA : Tracing the thyroïd hormon in peripheral tissues.

J. Clin. Endocrin. 8 : 911, 1948.

(129) - SALTER, W.T.; BASSETT, M and SAPPINGTON, M.D. : roteinbound iodine in blood. VI - Its relation to thyroïd function in 100 clinical cases.

Amer. J. Med. Sci. 202 : 527, 1941.

(130) - SANDELL, E.B. and KOLTHOFF, J.M. Microdetermination of iodine by acatalytic method.

Mikrochim. acta (Wien) I : 9, 1937.

(131) - SCHULTZ, L; FLINK, E.B.; KENNEDY, B.J. and ZIEVE, L : The exchangeable character of accumulated I/131 in the thyroïd gland of a goitrous cretin.

J. Clin. Endocrin. 17 : 441, 1957.

(132) - SILVER : The nature of the blood iodine and its determination.

J. Lab. Clin. Med. 28 : 329, 1942.

(133) - SOMOGYI : A method for the preparation of blood filtrates for the determination of sugar.

J. Biol. Chem. 86 : 655, 1930.

(134) - STANBURY, J.B. : Cretinism with goiter : a case report.

J. Clin. Endocrin. 11 : 740, 1951.

(135) - STANBURY, J.B. : The requirement of monoiodotyrosine deiodinase for triphosphopyridine nucleotide.

J. Biol. Chem. 228 : 801, 1957.

(136) - STANBURY, J.B. and HEDGE, A.N. : A study of a family of goitrous cretins.

J. Clin. Endocrin. 10 : 1471, 1950.

(137) - STANBURY, J.B.; KASSENAAR, A.A.H; MEIJER, J.W.A. and TERPSTRA, J : The occurrence of monoiodotyrosine and diiodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter.

J. Clin. Endocrin. 15 : 1216, 1955.

(138) - STANBURY, J.B. and KASSENAAR, A.A.H.; MEIJER, J.W.A. and TERPSTRA, J : The fate of monoiodotyrosine and diiodotyrosine in normal subjects and in patients with various diseases.

J. Clin. Endocrin. : 16 : 848, 1956.

(139) - STANBURY, J.B. ; OTHELA, and PITT-RIVERS, R : The metabolism of iodine in two goitrous cretins, compared with that in two patients receiving methimazole.

J. Clin. Endocrin. 15 : 54, 1955.

(140) - STANLEY, P.G. : The iodine containing proteine of normal and abnormal human thyroïd tissue.

Biochem. J. : 63 : 581, 1956.

(141) - THIBAULT, O : Action des dérivés acétiques des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme de base du rat ethydoïdé.

Arch. Sci. Physiol. 10 : 423, 1956.

(142) - THIBAULT, O : Thyroïd hormones at the peripheral tissue level metabolism and mood of action.

Ciba Foundation Colloq. Endocrin 10: 230, 1957.

(143) - TAUROG, A and CHAIKOFF, I.L. : Nature de l'hormone thyroïdienne circulante.

J. Biol. Chem. 176 : 639, 1948.

(144) - TATA, J.R. : Metabolism of L - Thyroxine and L 3-5-3' triiodothyronine by homogenates of rat skeletal muscle.

Proc. Soc. exp. Biol. 95 : 362, 1957.

(145) - TATA, J.R. : A cellular thyroxine-binding protein fraction.

Biochim. Biophys. acta : 28 : 91, 1958.

(146) - TATA, J.R.; RALL, J.E. and RAWSON, R.W. : Studies on an iodinated protein in the serum of subjects with cancer of the thyroïd.

J. Clin. Endocrin. 16 : 1554, 1956.

(147) - TATA, J.R.; RALL J.E. and RAWSON, R.W. : Metabolism of L-Thyroxine and L. 3-5-3' triiodothyronine by brain tissue preparations.

Endocrinology, 60 : 83, 1957.

(148) - TONG; W; TAUROG, A and CHAIKOFF, I.L : The metabolism of I/131 labelled diiodotyrosine.

J. Biol. Chem. 207 : 74, 1954.

(149) - TRIANTAPHYLLIDIS : Iode radioactif et sécrétion thyroïdienne

C.R. Acad. Sci. 244 : 515 - 1957.

(149) - TRIANTAPHYLLIDIS, TUBIANA, M; AMBROSINO & MUZARD : Hétérogénéité fonctionnelle de l'iode thyroïdien. Mise en évidence par des études isotopiques.

(150) - TUBIANA, M & VALLEE, G : L'étude de la fonction thyroïdienne chez l'enfant grâce à l'iode radioactif.

Path. Biol. 7 : 1259, 1959.

(151) - TUBIANA, M; VALLEE, G & BASCHIERI, I : L'utilisation de l'I/132 pour l'exploration fonctionnelle de la thyroïde de l'enfant.

Minerva Nucl. 2 : 357, 1958.

(151) bis - UZAN R. Le myxoedème congénital - Recherches étiologiques cliniques et biologiques (à propos de 48 observations).

Thèse Doctorat Medecine LYON 1955.

(152) - VAN MIDDLESWORTH, L : Thyroxine excretion, a possible cause of goiter.

Endocrinology, 61 : 570, 1957

(153) - VILLARD & YOUNG :

J. Amer. Chem. Soc. : 50 : 1372, 1928.

(154) - WERNER, S.C. ; BECKER, D.V. and ROW V.V. : Distribution of serum radio iodinated compounds in enthyroïd and hyperthyroïd patient following hypophysectomy.

J. Clin. Endocrin. 19 : 953, 1959.

(155) - WERNER, S.C.; BLOCK R.J. and MANDL, R.H. : probable genetic basis for abnormal circulating iodoproteins (B-I S-I) : Study of a family with several hypothyroïd members with and without goiter.

J. Clin. Endocrin. 20 : 205, 1960.

(156) - WERNER, J.C.; BLOCK, R.J.; MANDL, R.H and KASSENAAR, A.A.K.: Pathogenesis of a case of congenital goiter with abnormally high levels of S P I and with M I I and D I T in the serum.

J. Clin. Endocrin. 17 : 817, 1957.

-:-:-:-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

page

Avant propos .....

Introduction 1

But recherché et plan proposé 2

PREMIERE PARTIE

La séparation des composés iodés présents dans les liquides biologiques. 5

CHAPITRE I. TECHNIQUES DE MARQUAGE DES COMPOSES IODES 6

A- Le marquage "in vivo" : étapes et cinétique du métabolisme de l'iode 7

B- Le marquage "in vitro" : synthèse des molécules marquées à l'iode 131 16

CHAPITRE II. TECHNIQUES GENERALES DE SEPARATION DES COMPOSES IODES APPLICABLES AUX MILIEUX BIOLOGIQUES 28

A- Extraction des composés iodés par les solvants.. 28

B- Séparation des composés iodés par adsorption.... 33

C- Séparation des composés iodés par chromatographie sur papier 36

CHAPITRE III. ETUDE ANALYTIQUE DE LA THYREOGLOBULINE HUMAINE 45

CHAPITRE IV. ETUDE ANALYTIQUE DES COMPOSES IODES DU SERUM HUMAIN 48

A- Séparation quantitative des composés iodés seriques 48

1) Séparation globale de l'iode lié aux protéines (PBI) 48
2) L'iode organique insoluble dans le butanol ... 50
3) Protocole d'étude 51
- PBI, BEI radioactif 51
- PBI stable 53
4) Résultats obtenus à partir du serum de sujet euthyroidien 58

B- Séparation qualitative des constituants iodés du serum humain 61

C- Séparation des constituants protéiques qui fixent l'iode organique circulant ; les protéines vectrices 62

CHAPITRE V. ETUDE ANALYTIQUE DES COMPOSES IODES DE L'URINE HUMAINE 65

A- Séparation quantitative de l'iode ionique et de l'iode organique 66

a) Protocole utilisé 66
b) Résultats obtenus chez le sujet normal 66

B- Analyse qualitative de l'iode urinaire 69

C- Etude du métabolisme périphérique de la DIT marquée à l'iode 131 chez le sujet normal 71

DEUXIEME PARTIE

Application à l'étude radiobiochimique du myxoedème sporadique de l'enfant 75

CHAPITRE I. CLASSIFICATION DES MYXOEDEMES, BASEE SUR L'ACTIVITE FONCTIONNELLE DU CORPS THYROIDE. RESULTATS PERSONNELS 77

CHAPITRE II. LE MYXOEDEME AVEC ANOMALIE DE SYNTHESE OU D'UTILISATION DE L'HORMONE.

A- Revue des observations relevées dans la littéra- 91

CHAPITRE III. LE MYXOEDEME AVEC ANOMALIE DE SYNTHESE OU D'UTILISATION DE L'HORMONE.

B- Résultats personnels 111

1) Présence dans le sérum d'une importante fraction iodée organique insoluble dans le butanol . . 111
2) Coexistence d'un goître et d'une fixation quasi nulle chez un enfant myxoedémateux 133
3) Cas de myxoedème avec goître et iodotyrosinemie 134
4) Mise en évidence de perturbations du métabolisme périphérique des composés iodés 136

CHAPITRE IV. EFFET DES INJECTIONS DE THYREOSTIMULINE SUR LE METABOLISME DE L'IODE AU COURS DU MYXOEDEME DE L'ENFANT 154

1) Effet de la TSH chez les enfants atteints de myxoedème primitif 154
2) Effet de la TSH chez les enfants atteints de tumeur hypophysaire 162
3) Effet de la TSH chez un malade dont l'insuffisance thyroïdienne avec goître est associée à une surdité importante 168

CHAPITRE V. TENTATIVE DE VUE D'ENSEMBLE ET CONCLUSIONS GENERALES 175

RESUME ET CONCLUSIONS .....

BIBLIOGRAPHIE .....

-=-=-=-=-=-

IMPRIME AU CENTRE DE DOCUMENTATION ET D'EQUIPEMENT PEDAGOGIQUES - 47 - 49, rue Philippe de Lasalle - LYON